



A Magyar
Hypertonia
Társaság

és a

Magyar
Nephrologiai
Társaság
lapja



HYPERTONIA — ÉS — NEPHROLOGIA



A koleszterincsökkentés nem a Szent Grál,
de nem is az ördög műve

Az amerikai, az európai és a nemzetközi
társaságok irányelveinek összefoglalása
a 2-es típusú diabetes mellitusban
hypertonia társulása esetén

Az ATTENTION ARB-vizsgálat
részletes eredményei

Új rizikókalkulátor a 2-es típusú
diabetes felderítésére

Alkohol és egészség

Dializált betegek étrendi kezelése

A β -blokkolók helye a hypertonia
kezelésében, különös tekintettel
a carvedilolra

Kiadja:

LITERATURA  MEDICA
ANNO 1990



HYPERTONIA — ÉS — NEPHROLOGIA

HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA
A Magyar Hypertonia Társaság
és a Magyar Nephrologiai Társaság
hivatalos lapja
ISSN 1418-477X

A szerkesztőség címe:
Szent Imre Oktatókórház,
Kardiometabolikus Centrum,
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
Telefon: +36-1-464-8600/1107 mellék
Fax: +36-1-210-6549
E-mail: sandor.alfoldi@gmail.com

Megjelenik kéthavonta.
A társaságok tagjai számára ingyenes.
Éves előfizetési díj: 9500 Ft + postakgt.
Példányonkénti ár: 2250 Ft + postakgt.

© LITERATURA MEDICA
a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója
Felelős kiadó: Cserni Tímea
ügyvezető igazgató

Minden jog fenntartva.
A folyóiratban megjelent valamennyi
írással és képi anyaggal a kiadó
a kiadót illeti, a megjelent anyagnak, illetve
egy részének bármilyen
formában történő másolásához,
ismételt megjelenítéséhez a kiadó
hozzájárulása szükséges.

A kiadó címe:
1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 75/a
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: +36-1-316-4556
Fax: +36-1-316-9600
E-mail: hypertonia@lam.hu
Weboldal: www.elitmed.hu
Kiadói szerkesztő: Borda Tímea
Tervező és tördelő: Sándor Zsolt
Kézirat-előkészítés: dr. Ácsné Tamás Éva,
Korrektor: Kulcsár Gabriella
Címlapkép: Sándor Zsolt
Hirdetésfelvétel: Gál Csongor
hirdetési menedzser
(gal.csongor@lam.hu)

A kiadó a folyóiratban megjelent hirdetések
tartalmáért nem vállal felelősséget.
Terjeszti a Magyar Posta Zrt.
Postacím: 1900 Budapest

Nyomdai munkák:
Vareg Produkció, Budapest

A kiadvány a Magyar
Tudományos Akadémia
támogatásával készült.



SZERKESZTŐSÉG

FŐSZERKESZTŐ:

ALFÖLDI SÁNDOR

FELELŐS SZERKESZTŐ:

KÉKES EDE

VEZETŐ SZERKESZTŐK:

VÁLYI PÉTER (MHT)

DEÁK GYÖRGY (MANET)

NEMCSIK JÁNOS (MHT)

DOLGOS SZILVESZTER (MANET)

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKEI:

KISS ISTVÁN (MHT)

REUSZ GYÖRGY (MANET)

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TAGJAI:

Ábrahám György, Balla József, Barna István, Benczúr Béla,
Császár Albert, Cseprenkál Orsolya, Farkas Katalin,
Haris Ágnes, Iványi Béla, Járai Zoltán, Kárpáti István,
Koller Ákos, Kovács Tibor, Kökény Gábor, Kulcsár Imre,
Ladányi Erzsébet, Lelbach Ádám, Mátyus János, Páll Dénes,
Rempert Ádám, Rosivall László, Szabó András, Szegedi János,
Székács Béla, Tamás Ferenc, Tislér András, Tóty Kálmán,
Tulassay Tivadar, Várbíró Szabolcs, Wittmann István

A NEMZETKÖZI SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TAGJAI:

Fernando Carrera, Bojan Jelakovic, Stevo Julius,
Markus Ketteler, Stephane Laurent, Gerard London,
Giuseppe Mancina, Luis Martins, Franz Messerli,
Krzysztof Narkiewicz, Andrzej Wieçek

ALAPÍTÓ FŐSZERKESZTŐK:

FARSANG CSABA

NAGY JUDIT

EMERITUS FŐSZERKESZTŐ:

RADÓ JÁNOS

Tartalomjegyzék/Contents

Alberto Zanchetti	52
ÁLLÁSFOGLALÁS	
A koleszterincsökkentés nem a Szent Grál, de nem is az ördög műve	55
Cholesterol-lowering is not the Holy Grail, but neither is the work of the devil	
Bajnok László	
A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI	
A szerkesztőség kérdez, a szakértő válaszol	59
ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY/REVIEW ARTICLE	
Az amerikai, az európai és a nemzetközi társaságok irányelveinek összefoglalása a 2-es típusú diabetes mellitusban hypertonia társulása esetén	61
Summary of guidelines for American, European and International Companies in diabetes mellitus type 2 associated with hypertension	
Kékes Ede, Dolgos Szilveszter	
EREDETI KÖZLEMÉNY/ORIGINAL ARTICLE	
Az ATTENTION ARB-vizsgálat részletes eredményei	69
Results of ATTENTION study	
Légrády Péter, Ábrahám György	
TUDTA ÖN?	
Új rizikókalkulátor a 2-es típusú diabetes felderítésére	74
Kékes Ede	
EGÉSZSÉGES ÉLET	
Alkohol és egészség	87
Vályi Péter	
HÁZIORVOSI KÉPZÉS, TOVÁBBKÉPZÉS	
Dializált betegek étrendi kezelése	83
Dietary treatment of dialysis patient	
Zakar Gábor	
A β -blokkolók helye a hypertonia kezelésében, különös tekintettel a carvedilolra	89
Role of β -blockers, especially carvedilol in the treatment of hypertension	
Páll Dénes, Maroda László, Zrínyi Miklós	
TÁRSASÁGI HÍREK	
In memoriam prof. dr. Czuriga István	94
Pályázati felhívások	54, 87, 95
Akkreditált továbbképzés	96

Tisztelt Olvasóink!

Lapunk most megjelenő száma két kérdéssel foglalkozik kiemelten. Az egyik a világ minden táján ijesztő méreteket öltő 2-es típusú diabetesben a hypertonia kezelése, hiszen a *SPRINT vizsgálat után mindenki nagy érdeklődéssel várta* az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) nemrégiben közzétett – a cukorbetegség kezelésére vonatkozó – 2018. évi ajánlásait, és ebben állást foglaltak a diabeteses betegek magas vérnyomásának diagnózisáról és kezeléséről. *Kékes és Dolgos* részletes elemzést nyújtottak számunkra az amerikai, európai, magyar és a nemzetközi társaságok állásfoglalásáról a diabetesben fennálló hypertonia definíciójáról, illetve a vérnyomáscélértékekről. Nagyon tanulságos, hogy – az előző számunkban bemutatott AHA/ACC állásponttal szemben – az ADA változatlanul a tartósan fennálló $\geq 140/90$ Hgmm-es vérnyomásértéket fogadta el definíciójában. Az ADA szerint a cukorbetegségben szenvedő hypertóniás beteg vérnyomásának célértéke $< 140/90$ Hgmm („A” szintű ajánlás). Az alacsonyabb célvérnyomás (130/80 Hgmm) elérése a társbetegségek egyéni értékelése alapján, valamint kockázatalapú, személyre szabott terápia mellett javasolt. Ezáltal az összes – a kérdéssel foglalkozó – társaság álláspontja csaknem teljesen egyező, beleértve a Magyar Diabetes Társaságot és a Magyar Hypertonia Társaságot is. A másik kiemelt téma a sztatinkezelés mellékhatásainak (myopathia, diabetes kialakulása, vérzéses stroke) értékelése és a sztatinkezelés védelme, amelyet négy társaság közös álláspontjának képviseletében *Bajnok* mutat be. Ezt az álláspontot erősíti egy interjú keretében *Császár*. Szerinte – különösen a myopathia vonatkozásában – részben az orvosi és laikus médiában mesterségesen gerjesztett vészjelzésekről van szó. A Tudta ön? rovatunkban a FINDRISK után az utóbbi időben terjedő új kalkulátort (QDScore) mutatjuk be speciálisan a 2-es típusú diabetes felderítésére. Eredeti közleményben *Légrády és Ábrahám* az ATTENTION vizsgálat során azt figyelték meg, hogy a frissen kezelt hypertóniásoknál a három ARB-szer (lozartan, telmizartan, valzartan) egyaránt alkalmas a célvérnyomás elérésére önmagában vagy diuretikumokkal kombináltnak. Az orvosok leginkább a telmizartant preferálták, különösen az inzulinrezisztenciával járó esetekben. Az Egészséges élet rovatban *Vályi* a tőle megszokott szellemességgel és mindenre kiterjedő részletességgel tárgyalja az alkohol és egészség bonyolult kapcsolatrendszerét. A Háziiorvosi továbbképző rovatunkban *Páll, Maroda és Zrínyi* a β -blokkolók helyét írják le a hypertonia kezelése terén, kiemelten foglalkozva a carvedilol használatával. A másik *Zakar* összefoglalója, aki a dializált betegek étrendi kezelésével foglalkozik, bemutatva a szükséges fehérje- és vitaminpótlás helyes módját. Két súlyos veszteség érte a „hypertoniatársadalmat”: meghalt Zanchetti professzor, aki csodálatos ember, orvos, kutató és hipertónológus volt, és kiemelt szeretettel működött együtt velünk. Megemlékezünk Czuriga István professzorról is, aki a kardiológia mellett a hypertonia-betegséggel részletesen foglalkozott, és sokunknak kedves kollégája, barátja volt.

Kékes Ede

Kiss István



MEGEMLEKEZÉS

Alberto Zanchetti

Alberto Zanchetti professzor életének 92. évében, 2018. március 24-én, váratlanul, szellemi képességeinek teljes birtokában, tragikus körülmények között elhunyt.

Alberto Zanchetti professzor az elmúlt 65 évben az egyik legprominensebb kutató és tanító volt a hipertonia, a cardiovascularis, renalis fiziológia és patofiziológia, valamint a klinikai orvostudomány területén. 1950 óta aktív tevékenységet végzett, és elképzelhetetlen volt a magasvérnyomás-betegségről beszélni nélküle. Akik ezzel a témakörrel foglalkoznak, állandóan látták és észlelték csodálatos energiáját, széles körű tudását és azt a képességet, hogy a kutatási eredményeket mily módon lehet a gyakorlati klinikai praxisba átvinni. Az egész világot bejárta, tanított, oktatott. Előadásai mindig különleges élményt jelentettek, mert fantasztikus előadói képességgel rendelkezett. Mi, magyarok igen szerencsések voltunk, mert gyakran jött el a Magyar Hypertonia Társaság kongresszusaira és tartott előadásokat több alkalommal. Minden új írást nyitott volt, és számtalan új vérnyomáscsökkentő szer vizsgálatában, bevezetésében kulcsszerepet játszott. Munkacsoportja az elsők között elemezte a hidroklorotiazid farmakodinamikáját és klinikai használhatóságát.

A '60-as, '70-es, '80-as években egyre többet foglalkozott a hipertonia patofiziológiájával, a baroreflexekkel, valamint az idegi és vesefaktorok szerepével a vérnyomás szabályozásában. Amerikai tanulmányútja során együtt dolgozott a hipertonia „amerikai papájával”, John Laragh professzorral. Ez a kooperáció vezette érdeklődését a renin-angiotenzin rendszer felé. 1977 jelentős év volt karrierjében, mert az American Heart Association kongresszusán tartott egy átfogó előadást a reninszokráció idegi szabályozásáról. 1986-ban a Nemzetközi Hypertonia Társaság (ISH) kongresszusán ő számolt be elsőként a hipertonia idegi és renalis kontrolljának összefüggéseiről. Giuseppe Mancina professzorral végzett közös munkájuk eredményeképpen elsőként – már a '80-as évek elején – ismertették a vérnyomás variabilitásának fontosságát és a „fehérvérnyomás-hypertonia” jelenséget. Ezek a kutatások vezettek az otthoni vérnyomásmérés új koncepciója alapjainak lerakásához.

1978–1980 között Alberto Zanchetti volt az International Society of Hypertension (ISH) elnöke. Ekkor döntöttek úgy, hogy a két évente megszervezendő ISH-kongresszusok közötti években kiegészítő konferenciákat is szerveznek Európában. 1981-ben Milánóban volt

az ISH kongresszusa, a régi milánói egyetemen, abban a patinás épületkomplexumban – előző neve: Ospedale Maggiore volt –, amelyet Francesco Sforza, Milánó hercege építtetett a 15. században. Igazi „családias” környezetben zajlott a konferencia egy központi előadóteremben és a „kerengő” földszintjén, illetve az emeleten kialakított kis előadótermekben. A földszinten akkor még csak néhány cég kiállítása kapott helyet.

Az első European Meeting on Hypertension 1983-ban volt Milánóban, szintén a régi egyetemi központban. A szervezésben Giuseppe Mancina, Fritz Bühler, Lennart Hansson, Ian Robertson és Peter Sever is részt vett; 494 absztraktot küldtek be és 990 résztvevő volt. Ezt a konferenciát Alberto Zanchetti professzor nyitotta meg.

A második meeting 1985-ben (593 absztrakt, 1300 résztvevő) volt, ezen már több kelet-európai kolléga is részt vett, köztük Magyarországról is: de Châtel Rudolf, Farsang Csaba, Kiss István, Kurta Gyula és Török Eszter.

A harmadik meeting 1987-ben volt (638 absztrakt és 42 országból 1800 résztvevő). A konferenciák nagy sikere indította Zanchetti professzort arra, hogy 1988-ban kezdeményezze az Európai Hypertonia Társaság (European Society of Hypertension – ESH) megalakítását, amit az ISH aktívan támogatott. Első elnöke Willem H. Birkenhäger lett.

Ekkor találkoztunk Birkenhäger és Zanchetti professzorokkal, akik jelentős segítséget nyújtottak ahhoz, hogy Budapesten megszervezhessünk egy ISH szatellit szimpóziumot, amelyen mintegy 400 külföldi résztvevő is volt.

A negyedik European Meeting on Hypertension 1989-ben volt, és az ESH kongresszusaként jött létre (943 absztrakt, 2500 résztvevő).

Zanchetti professzor a milánói egyetem belgyógyászati klinikájának és az általa alapított intézetnek (Istituto Auxologico Italiano) hosszú évekig volt a vezetője.

Maga is aktívan dolgozott laboratóriumában:

Kiváló tanítványokat gyűjtött össze maga köré, közülük csak a legjelentősebbeket említve: Giuseppe Mancina, Gianfranco Parati, Guido Grassi, Enrico Agabiti-Rosei, akik vele együtt végzett kutatásaik során váltak világhírűvé, intézetvezetőkké, tudományos társaságok



Zanchetti professzor a kutató laboratóriumában. Milánó, 2005



Egy vidám kép Zanchetti professzor előadása után Budapesten



Mancia professzor köszöntője



Zanchetti professzor



Emlékezünk az udvaron tartott igazi „olaszos” találkozásokra, amelyek során sok tartós barátság született



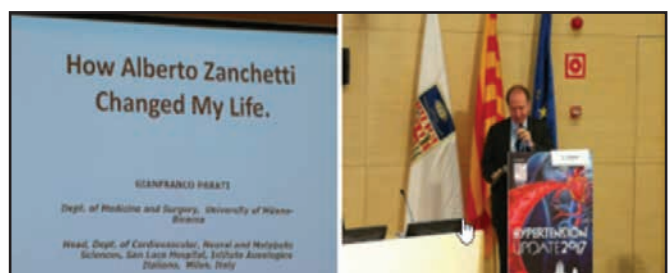
Willem H. Birgenhäger, az ESH első elnöke

meghatározó tagjaivá. John Laragh professzorral ketten szervezték meg az *International Forum on the Evaluation of Cardiovascular Care (IFECC)* első nemzetközi konferenciáját 1984-ben Lisszabonban. Ezt a két évente megtartott kongresszust hazánkban, Budapesten is üdvözölhattük 2011-ben. 1995-től mostanáig ő volt az általa megszervezett *Journal of Hypertension* főszerkesztője (editor). Az újság általa írt bevezető közleményeinek (editorial) olvasása mindig nagy élvezetet jelent számunkra, hiszen ezen eszmefuttatások felölelik a vérnyomásméréstől kezdve az életstílus, táplálkozás, gyógyszeres kezelés témakörét is. Sokszor hallgattuk őt és tanulunk tőle, briliáns előadásait itthon és külföldön hallgatva, közleményeit olvasva.

Az általa alapított és vezetett *Journal of Hypertension* vezető közleményét írva, az orvostudomány legújabb eredményeit kritikusan elemezve mutatott rá a hypertóniával kapcsolatos közlemények legfontosabb, kiemelkedően fontos adataira. Hihetetlen memóriáját jellemzi, hogy amikor a *European Society of Hypertension* általa utoljára szervezett kongresszusának absztraktjait a társaság *Scientific Counciljének* tagjai véleményezték, mindegyik absztraktról (több mint 2500 volt) el tudta



Az ünnepi konferencián legközvetlenebb munkatársai – Giuseppe Mancia, Gianfranco Parati, Guido Grassi és Enrico Agabiti-Rosei – emlékeztek a vele eltöltött időre és tudományos eredményeikre, majd külföldi munkatársai – csak néhányat említve: Stevo Julius az Amerikai Egyesült Államokból, Liu Lisheng Kínából, Stephan Laurent Párizsból, Sverre Kjeldsen Oslóból és barátai, köztük Farsang Csaba – szívhez szóló rövid beszédben méltatták munkásságát



Parati professzor méltató szakmai előadása

mondani iránymutató véleményét. Aktív alkotómunkát végzett az ESH guideline-jainak létrehozásában: 2003, 2007, 2009 reappraisal, 2013-ban publikált és a közeljövőben, 2018 júniusában megjelenő hypertóniás ajánlásokban. 2006–2011 között ő volt a *Network of Excellence „Ingenious Hypercare”* program fő koordinátora, amelyet az EU egyik bizottsága támogatott azért, hogy a hypertonia és komplikációinak genetikai bázisát kutassák. A *European Union Steering Committee*-je által támogatott *EU-mascara* programban is alkotó szerepe volt. Ez a program a cardiovascularis betegségek biomarkereit tanulmányozza.

Alberto Zanchetti professzor aktivitását jellemzi a számos nemzetközi tudományos társaságban betöltött vezető pozíciója. Az ESH-n kívül az ISH titkára, majd elnöke is volt. A számos olasz, európai és amerikai kitüntető cím mellett tiszteletbeli tagja volt az *American Heart Association*nek is. Büszkék voltunk arra, hogy a Magyar Hypertonia Társaság tiszteletbeli tagjának és – egyedüli külföldiként – a *Török Eszter-emlékérem* kitüntetettjének választhattuk őt. Tudományos munkájának széleskörűségét jellemzi, hogy igen sok nemzetközi, nagy jelentőségű kutatási program kitalálója és aktív irányítója volt. Hogy csak a legismertebbeket említsük: HOT, SCOPE, EWPHE, SYSTEUR, ELSA, PHYLLIS, CONVINCE, VALUE, FEVER, IPSSH, SENIORS, valamint a több hazai centrumban, így hazánkban jelenleg is folyó ESH-SHOT vizsgálat.

A 90. születésnapját nem engedte Milánóban megünnepelni. Azt mondta: „I am not that old, and I do not want to retire...” Szerencsére 2017. október 15-én Antonio Coca professzor Barcelonában megszervezte a születésnap ünnepséget anélkül, hogy Zanchetti professzor tudta volna, hogy ez róla fog szólni. Ő egy egynapos konferenciára kapott meghívót. Ezen a konferencián a tőle megszokott, briliáns előadását „How recent meta-analyses may modify the 2017 guidelines” címmel hallhattuk. Nagyon



Sverre Kjeldsen köszöntője



Baráti ölelés Farsang Csabával

meglepődött és meghatódott, amikor a konferencia általa ismert címe helyett megtudta, hogy a konferencia címe: International Conference on Alberto Zanchetti.

Alkotó munkássága és egyénisége tette őt a hipertoniológia egyik ikonjává. Távozásával betölthetetlen űrt hagyott maga után. Mint *Giuseppe Mancina* professzor írta egyikünknek: „*It is the end of a brilliant era, as we have lost a truly great man.*”

2018. március 27.

Farsang Csaba, Járai Zoltán, Kékes Ede, Kiss István,
a Magyar Hypertonia Társaság
vezetősége és tagsága nevében

Pályázati felhívás a Magyar Hypertonia Társaság tagjaihoz

A Magyar Hypertonia Társaság (MHT) tudományos publikációs díjra hirdet pályázatot.

A tudományos díj neve:

„Az Év Legkiemelkedőbb Hypertonia Tárgyú Angol Nyelvű Tudományos Közleménye díj”

Pályázati feltételek:

1. A pályázó a közlemény első, utolsó vagy levelező szerzője legyen!
2. A tudományos közlemény első elektronikus vagy papíralapú megjelenésének időpontja: **2017. január 1.–2017. december 31.**
3. A pályázó magyarországi munkahelye szerepeljen a cikkben a pályázó nevéhez kötve!
4. Legalább egyéves társasági tagság.
5. Egy pályázó csak egy publikációval pályázhat.

A pályázatok beküldési határideje: **2018. május 31.**

A díj odaítéléséről, a Magyar Hypertonia Társaság Tudományos Bizottságának javaslatát figyelembe véve, a társaság vezetősége dönt. A díj átadására a Magyar Hypertonia Társaság éves őszi kongresszusán kerül sor. A díj az erkölcsi és tudományos elismerésen túl 100 000 forint elismeréssel jár.

A pályázat, mellékletében a publikációval, a következő címre nyújtható be:

Dr. Studinger Péter, a Magyar Hypertonia Társaság Tudományos Bizottság titkára: peterstudinger@gmail.com; cc: akos.koller@gmail.com)

2018. február 15.

Prof. dr. Koller Ákos,
az MHT Tudományos Bizottság elnöke

Dr. Studinger Péter,
az MHT Tudományos Bizottság titkára

ÁLLÁSFOGLALÁS

A koleszterincsökkentés nem a Szent Grál, de nem is az ördög műve

BAJNOK László

ÖSSZEFOGLALÁS A koleszterincsökkentő sztatínok a legjobban bevizsgált készítmények a hatás és mellékhatás tekintetében. Ezek alapján tudjuk biztonsággal állítani, hogy a koleszterincsökkentő készítmények elleni vélemények zöme nem valóságalapú. Nem csodaszerekről van szó, de rendszeres szedésükkel – bizonyítottan – 30% körüli cardio- és cerebrovascularis kockázatsökkenés érhető el, miközben a mellékhatások és kockázatok gyakorisága minden betegcsoportnál legalább egy nagyságrenddel kisebb. Nincs „koleszterin-labornormálérték”, nincs túl alacsony, csak „célérték”, mert az átlagérték az atherosclerosis szempontjából magas (a születéskori és a természeti népeknél megmaradó érték tekinthető normálisnak). Becsüljük meg a koleszterincsökkentőket, mert nem olyan nagy a fegyvertárunk!

Kulcsszavak: koleszterin, sztatínok, cardiovascularis kockázat, cerebrovascularis kockázat

Cholesterol-lowering is not the Holy Grail, but neither is the work of the devil

Bajnok L, MD

SUMMARY Cholesterol-lowering statins are the most tested medications in respect of the effects and side-effects. Based on these, we can safely claim that most of the negative opinions about cholesterol-lowering are not realistic. It is not a panacea, but it is proven that around a 30% of cardio- and cerebrovascular risk reduction can be achieved by their regular taking, while the incidence of side effects and risks are at least one order of magnitude lower in each patient groups. For cholesterol, there is no “normal” lab threshold or low level, only “target values”, since the mean value in the general population is high in regard of atherosclerosis (the values measured at birth and among natural people can be considered normal). Let us appreciate the cholesterol-lowering medications because we do not have a large armamentarium!

Keywords: cholesterol, statins, cardiovascular risk, cerebrovascular risk

Pécsi Tudományegyetem,
Klinikai Központ
I. sz. Belgyógyászati Klinika,
Endokrinológiai és Anyagcsere Tanszék,
Pécs

Levelező szerző:

Prof. dr. Bajnok László,
Pécsi Tudományegyetem,
Klinikai Központ
I. sz. Belgyógyászati Klinika,
7624 Pécs, Ifjúság út 13.
E-mail: bajnok.laszlo@pte.hu

Hypertonia és Nephrologia
2018;22(2):55-8.

Bevezetés

A koleszterincsökkentést ellenző vélemények az utóbbi időben felerősödtek. Jelen közlemény érveket kíván felhozni ezek ellen, olyan stílusban, ami, reményeink szerint, laikus érdeklődők számára is érthető.

A koleszterincsökkentés és ellenesség története

A koleszterincsökkentéssel kapcsolatos ádáz vita több évtizedes, annak ellenére, hogy a szentpétervári *Nyikolaj Anyicskov* azért tudott koleszterinetetést nyúllal atherosclerosismodellre létrehozni, mert felfedezte, hogy az emberi atheroscleroticus artériák bizonyos (azóta Anyicskovnak nevezett) sejteiben halmozódik fel az a sárgás anyag, amit koleszterinnek nevezünk (1). Az emberek legalább fele ma nálunk az ebből eredő szív- és érrendszeri (cardiovascularis) betegségben fog

szenvedni és/vagy meghalni (2). *Joseph Goldstein* és *Michael Brown* 1985-ben Nobel-díjat kapott a vérkoleszterinszint szabályozási mechanizmusának feltárásában és egy korszerű koleszterincsökkentő gyógyszer családd, a sztatínok ez alapján történő kifejlesztésében játszott kiemelkedő szerepéért (3). Az elkövetkező évek nagy, sztatínokkal végzett vizsgálatainak robusztus pozitív eredményei fényesen igazolták, hogy valóban milyen kiemelkedő (Nobel-díjat messze meghaladó) jelentőségű felfedezésről volt szó, és ráadásul a sztatínok biztonságos készítményeknek bizonyultak (4–6). Különösen kellemes meglepetés volt, hogy a sztatínok nemcsak a koszorúér-betegség, hanem a szélhúdás kockázatát is képesek csökkenteni (5), annak ellenére, hogy a koleszterinszint és agyi érbetegségek okozta halálozás között nem mutatható ki olyan összefüggés, mint a koszorúér-betegség vonatkozásában (7). Az új évezred küszöbén úgy tűnt, hogy a tudományosság kellő meggyőző erőt képvisel. Ennek pozitív példáját szolgáltatva az a munkacsoport, amelyik először az erőszakos halálozás koleszterincsökkentéssel kapcsolatos növekedését mutatta ki, majd tíz évvel később – sok százezer betegév tanulságai

alapján – ezen aggályokat megnyugtatóan elvetette (8, 9). A „mainstream” tudomány győzelme azonban csak látszólagos volt, a „koleszterinskeptikus”, különböző szintű véleményalkotók és az ezek által tematizált közvélemény újra és újra az egész koncepciót tagadták, tagadják és támadták, támadják (10). A küzdelem a legmagasabb brit tudományos fórumokat is involválja, tudománypolitikai presztízskérdéssé avaszsálva (11), de legnagyobb társadalmi hatása a médiának van, s könnyen ennek keresztműzében találhatják magukat a tudományos világban elismert, megdöbbent szakemberek is, dehonesztáltan, a hamis próféták vagy korrupt haszonlesők pozíciójában, kipellengérezetten (12). A tudományos és a hangoskodó közvélemény ellentétes mozgásának paradoxonjára mi sem jellemzőbb, hogy a koleszterinről azóta is rendre az derül ki a nagy vizsgálatokban, hogy nincs olyan alacsony érték, aminél alacsonyabb ne lenne jobb (13). És ezt a tudomány alapvetően nem is vitatja (a hatékonyság összetevőit és költség-hatékonyságát már igen). Nehéz megmondani, hogy miért nem például a vérnyomáscsökkentés körül alakult ki ilyen antagonizmus, ahol az alacsonyabb vérnyomáscélértékek célszerűségéről (mi a vállalható, hatékony és biztonságos alsó érték?) intenzív viták zajlanak a tudományos világban is (14). Szerepet játszhat ebben az is, hogy a magas vérnyomás területén a nagy gyógyszervizsgálatok évtizedekkel előbb lettek sikeresek (a hipertonia előtti esszenciális jelző még annak a kornak az öröksége, amikor az a nézet uralkodott, hogy ez jó, a szervek megfelelő keringéséhez esszenciálisan szükséges vérnyomás).

Mit mondanak a tudományos társaságok ajánlásai?

Valamennyi ajánlás a világban a sztatinok általános alkalmazását vagy annak megfontolását javasolja, már a köztes – egészséges középkorúakra jellemző – mértékű szív-ér rendszeri kockázattól kezdve (2, 15–18). Tehát a koleszterin és a kockázat együttesen határozzák meg a tennivalókat (ezért értelmetlen „labornormálértékről” beszélni). Az Európai Kardiológus Társaság ilyen ajánlását, az egyik atherogen koleszterin, az LDL-koleszterin értékének a függvényében az 1. táblázatban tüntettük fel (2, 15). Ennek szellemében nézzük egy 40 éves (panasz-, tünetmentes, negatív házi orvosi vizsgálatú és laború) magyar férfi vagy 50 éves nő példáját, akinek a cardiovascularis kockázata már olyan mértékű (közepes, mivel az ezt jellemző érték, az úgynevezett SCORE: 1, függetlenül az esetleges dohányzástól), hogy az európai ajánlás alapján a koleszterincsökkentő gyógyszeres kezelés már *megfontolandó*. Erről a megcélzott, de sokszor kételkedő páciensnek magam fíliázott, rövid betegtájékoztatót adok, ami egyébként a PTE KK I. Sz. Belgyógyászati Klinika honlapján, a dokumentumtárban, a munkacsoporthoz nem rendelt anyagok között is fellelhető (19). A magyar prevenció konszenzus-ajánlás a közepes kockázat alsó határát illetően kissé tartózkodóbb (SCORE: 2), amit ugyanezen egyének tíz évvel később érnek el; az amerikai irányelvek (17) szerint azonban nekik már ilyenkor határozottan *ajánlott* a sztatin (tehát egy 50 éves „egészséges” magyar férfinak vagy egy

Cardio-vascularis kockázat	LDL-koleszterin (mmol/l)				
	<1,8	1,8–2,5 9	2,6–3,9 9	4,0–4,8 9	≥4,9
Alacsony	Életmódi tanács.	Életmódi tanács, ha nem elegendő, koleszterincsökkentő gyógyszer megfontolandó.			
Közepes	Életmódi tanács.	Életmódi tanács, ha nem elegendő, koleszterincsökkentő gyógyszer megfontolandó.	Életmódi tanács és egyidejűleg koleszterincsökkentő gyógyszer.		
Magas	Életmódi tanács.	Életmódi tanács, ha nem elegendő, koleszterincsökkentő gyógyszer megfontolandó.	Életmódi tanács és egyidejűleg koleszterincsökkentő gyógyszer.	Életmódi tanács és egyidejűleg koleszterincsökkentő gyógyszer.	Életmódi tanács és egyidejűleg koleszterincsökkentő gyógyszer.
Igen magas	Életmódi tanács.	Életmódi tanács, ha nem elegendő, koleszterincsökkentő gyógyszer megfontolandó.	Életmódi tanács és egyidejűleg koleszterincsökkentő gyógyszer.	Életmódi tanács és egyidejűleg koleszterincsökkentő gyógyszer.	Életmódi tanács és egyidejűleg koleszterincsökkentő gyógyszer.

1. táblázat. A koleszterincsökkentő kezelés javallatát meghatározó LDL-C-értékek és cardiovascularis kockázati kategóriák, az Európai Kardiológiai Társaság szerint

60 éves nőnek megfelelő kockázat mérséklésére, akkor is, ha az illető nem dohányzik és nem magas a vérnyomása). Másrészt viszont ezen egyéneknek nincs – a védőoltásokon kívül – egyéb bizonyított és ajánlott gyógyszeres prevenció (sem vény nélküli készítmény, táplálékkiegészítő) (2, 15). Az Európai Kardiológiai Társaság például határozottan ellenzi a vérlemezkegátló aszpirin (például gyógyszercélg promóciója alapján történő) alkalmazását, kivéve, ha már van igazolt cardiovascularis betegség. Különös óvatosság igényeltetik a bevizsgálatlan készítményekkel kapcsolatban, mert a tetszetős hipotézisek – például a vitaminokkal kapcsolatban – ártalomhoz vezethetnek (akár rákeltők is lehetnek) (20).

Kinek van igaza?

A tudomány tehát biztos állíthatja, hogy a koleszterincsökkentők a legbiztonságosabb gyógyszerek közé tartoznak, és mindig lényegesen nagyobb a tőlük várható haszon, mint a kockázat. Nézzük, milyen ellenbizonyítékok vannak arra nézve, hogy mindez teljesen alaptalan, légből kapott koholmány, mint azt a nagy koleszterin-összeesküvés hívói állítják.

Miért hisszük el, hogy a szívkoszorúér-tágítás vagy -műtét, vagy a vér alvadékonyságát befolyásoló szerek több hasznot hajtanak (akinél hajtanak), mint amennyi veszélyt hordoznak? Mert hiszünk a tudománynak, az eredményeinek és a bizonyítékainak. Elhiszük – akik meg csináljuk, közelről látjuk –, hogy ezeket a vizsgálatokat lényegüket illetően nem *lehet* manipulálni. Mint ahogy azt is elhiszük, hogy a szív-ér rendszeri betegségek lefolyása a világban is, és Magyarországon is valóban (és nem csak hamis statisztikákban) javul, a várható élettartam nő (a társadalom öregszik) és ebben az orvostudománynak is van (lehet) szerepe.

Miért csak a sztatinokkal esküdött össze a nemzetközi karvalytőke és a megvett kuruzsló vazallushad? A többi (mód)szerben nincs annyi üzlet? Ezeknek a vizsgálatait miért fogadjuk el (ha elfogadjuk). A generikus sztatínok tényleg akkora pénzforgalmat tudnak generálni, amivel valamennyi nagy nemzetközi kardiológiai és egyéb szervezet – élén a szakmaiságát és finansiális függetlenségét féltve őrző USPSTF-fel (18) – megvehető? Amennyiben igen, úgy az amerikai szenátusi meghallgatások szintjére kellene tudni vinni egy ilyen horderejű, korrupciógyanus ügyet, mint ahogyan *Steven Nissen* tette a rozigitazonnal (21).

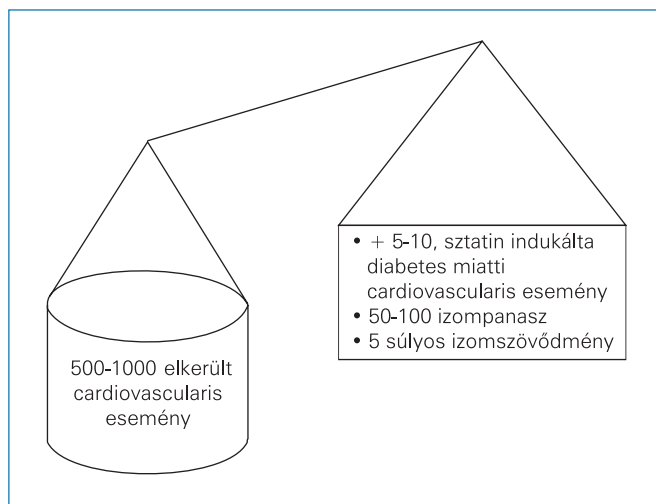
[Ha lehetne, a Pfizer miért rázkódott volna bele egy lipidszerének – a torcetrapibnak – a bukásába (22)?]

Az idősnek árt vagy használ a koleszterincsökkentés?

A koleszterinszkeptikusok egyik elemzésében az idősök halálózása alacsonyabb volt magas koleszterinértékek mellett (10). Azonban a reprezentatív, teljes körű, nem kimazsolázott elemzések mást mutatnak. Az ilyen, több százezer egyén adatait feldolgozó epidemiológiai vizsgálatok teljesen egyértelműek az atherogen lipidek, így a koleszterin és az atheroscleroticus események közötti kapcsolat exponenciális jellegét illetően, valamennyi életkori csoportban (7, 23). Azért lényeges e területen a megfelelő minőségű, hiteles, nem előítéletes feldolgozás, mert a társbetegségek „fordított oksági” torzulást okozhatnak (24). Még fontosabb azonban, hogy a koleszterincsökkentőkkel végzett véletlen besorolásos, ellenőrzött cardiovascularis végpontos vizsgálatok összesítetten 169 138 betegének sorsát elemezve valamennyi vizsgált – kor, nem, testsúly, dohányzás és a legkülönbözőbb társbetegségek szerint képzett – betegcsoportban univerzális és a koleszterincsökkenés mértékével arányos hatékonyság igazolódott – így a fiatalabbakhoz képest a 75 év felettiek esetében sem volt statisztikai különbség az adatokban (4). Ugyanakkor az abszolút haszon az életkor előrehaladtával nő (25). Ezek alapján – bizonyos halvány fikciók sugallatára – megfosztani egyes csoportokat, például az időseket a korszerű kezeléstől, azért lenne etikátlan, mert nem felelne meg a korszerű, bizonyítékokon alapuló orvoslásnak.

Az életmódkezelés valódi alternatívája a gyógyszeres koleszterincsökkentésnek?

Vonzó elképzelésnek tűnhet, hogy az egészséges életmód a gyógyszeres kezelés, így a koleszterincsökkentés alternatívája lehet. Már az egészséges életmód meghatározásával is gondok adódnak. Ugyanis a szélsőségesen szénhidrátszegény étrendet egyetlen mértékadó táplálkozástudományi irányelv sem támogatja (26), és a teljes kiőrlésű gabonafélék az egészséges táplálkozás oszlopos részét képezik, azért is, mert ennek cardiovascularis és teljes halálozást csökkentő hatását nagy prospektív kohorszvizsgálatok igazolták (27). Még nagyobb baj, hogy nincsen a gyakorlatban is alkalmaz-



1. ábra. A sztatinkezelés potenciális cardiovascularis haszna és kockázata 10 000 beteg öt éves kezelésekor (29)

ható életmódkezeléssel végzett véletlen besorolásos, ellenőrzött, meggyőzően sikeres cardiovascularis eredményű vizsgálat – sikertelen igen (28) –, tehát nem tekinthető bizonyítottnak, hogy a gyógyszeres kezelés alternatívája lehetne. Egyébként a koleszterin az életmóddal egyik legnehezebben befolyásolható kockázati tényező (szemben a másik vérszűrőszetevővel, a trigliceriddel vagy a vércukorral) (2).

Mennyire ártalmas valójában a koleszterincsökkentés?

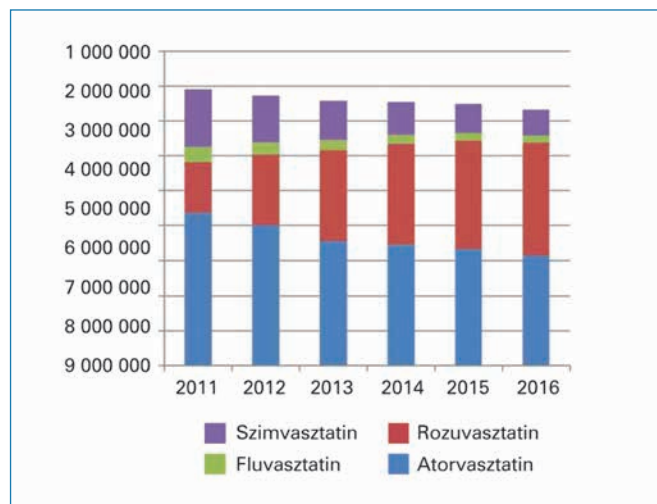
A sztatinokkal kapcsolatos, közhiadelemben elterjedt téves nézetek közül talán a legirrealisabb a májkárosodástól való félelem. Ugyanis bár a májenzim-emelkedés nem kivételes – a dózistól és szertől függően 0,2–2,1% közötti gyakoriságú –, de a súlyos forma nagyon ritka (< 1/10 000 beteg), és esetlegesen idültté váló esetek megszorodását megbízható adatbázisokban nem lehetett kimutatni (29). Pedig a tudomány sosem tagadta le a sztatinokról kiderülő valódi mellékhatásokat. Így megállapításra és széles körben publikálásra került, hogy a sztatinok a cukorbetegség (diabetes) kockázatát mérsékelten (dózisfüggő módon 9-26%-kal), de emelik. Ez azt jelenti, hogy minden 4-10. kialakuló diabetes sztatinnal kapcsolatos, az ezt szedő egyén esetében (de egyben azt is, hogy az esetek döntő hányadában viszont ettől függetlenül alakul ki a betegség).

A véletlen besorolásos, ellenőrzött vizsgálatok alapján az objektíven sztatinszedés okozta izompanaszok gyakorisága 1% alatti, a súlyos izomszövődeményeké pedig legalább egy nagyságrenddel ritkább (29, 30), és ez nem magyarázható pusztán a klinikai vizsgálatok betegszelekciós elveivel és gyakorlatával. A szubjektív izomtűnetek nagy része nem magával a sztatinnal kapcsolatos és általában – átmeneti szünetek utáni újrakezdésekkel – megszűnik (29, 30). Viszont tudjuk, hogy a beteg tájékoztató fokozza a lehetséges, részletezett panaszok jelentkezését (ez az úgynevezett nocebohatás) (31). A haszon és kockázat arányát az 1. ábra érzékelteti (29).

Következtetések

A koleszterincsökkentőkkel szembeni demagógia sikerességét jelzi, hogy a hazai sztatin-dobozforgalmi adatok – mint azt a 2. ábra adatai tükrözik – az elmúlt években csökkentek, és nem az orvostudomány szerint kívánatos módon nőttek (32). Az életmód és gyógyszeres kezelés sokkal inkább komplementerei, mint alternatívái egymásnak. Miért ne használnánk ki mindkét lehetőséget? Még így is marad bőven (reziduális) kockázat. Sokan és sokat mondják, hogy „fő az egészség”, de sokszor az egészség (is) jobbára csak az ördög üstjében fő.

A közlemény a Magyar Angiológiai és Érsebészeti Társaság (MAÉT), a Magyar Atherosclerosis Társaság (MAT), a Magyar Hypertonia Társaság (MHT), a Magyar Kardiológusok Társasága (MKT) és a Magyar Stroke Társaság (MST) közös állásfoglalását képviseli.



2. ábra. Kiváltott sztatin dobozforgalmi adatok (OEP/NEAK adatok alapján)

IRODALOM

- Classics in arteriosclerosis research: On experimental cholesterol steatosis and its significance in the origin of some pathological processes by N. Anitschkow and S. Chalutow, translated by Mary Z. Pelias, 1913. Arteriosclerosis 1983;3(2):178-82.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European Heart Journal 2016;37:2999-3058.
- Motulsky AG. The 1985 Nobel Prize in physiology or medicine. Science 1986;231:126-9.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670-81.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. Lancet 2015;385:1397-405.
- Chou R, Dana T, Blazina I, et al. Statin use for the prevention of cardiovascular disease in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 Nov. Report No.: 14-05206-EF-2. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews.
- Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet 2007;370:1829-39.
- Muldoon MF, Manuck SB, Mendelsohn AB, et al. Cholesterol reduction and non-illness mortality: meta-analysis of randomised clinical trials. BMJ 2001;322:11-5.
- Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. BMJ 1990;301:309-14.
- Ravnskov U, Diamond DM, Hama R, et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. BMJ Open 2016;6:e010401.
- Horton R. Offline: Lessons from the controversy over statins. Lancet 2016. Editorial.
- Schiele F, Kristensen SD. The anti-statin lobby strikes again: time to set the record straight. Eur Heart J 2017 Dec 28. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx744.
- Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. Lancet 2017;390:1962-71.
- Kiss I, Kékes E. A SPRINT vizsgálat eredményeinek kritikája és gyakorlati értéke. Hypertonia és Nephrologia 2017;21:34-6.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2016;37: 2315-81.
- Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 – executive summary. J Clin Lipidol 2014;8:473-88.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;S0735-1097(13):06028-2.
- US Preventive Services Task Force. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US preventive services task force recommendation statement. JAMA 2016;316:1997-2007.
- Melléklet (Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ I. Sz. Belgyógyászati Klinika): Európai lipidajánlás (kivonat). <http://aok.pte.hu/hu/egyseg/dokumentumok/260>
- Braskey TM, White E, Chen CL. Long-term, supplemental, one-carbon metabolism-related vitamin B use in relation to lung cancer risk in the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Cohort. J Clin Oncol 2017;35:3440-8.
- finance.senate.gov/release/grassley-baucus-release-committee-report-on-avandia [Internet]. Washington, DC 20510-6200: Senate Committee on Finance; 219 Dirksen Senate Office Building; c2018 [cited 2018Mar09]. Available from: <https://www.finance.senate.gov/release/grassley-baucus-release-committee-report-on-avandia>
- Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. N Engl J Med 2007;357:2109-22.
- Emerging Risk Factors C, Di Angelantonio E, Gao P, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. JAMA 2012;307:2499-506.
- Law MR, Thompson SG, Wald NJ. Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. BMJ 1994;308:373-9.
- Braunwald E. Reduction of LDL-cholesterol: important at all ages. Eur Heart J 2016;37:1982-4.
- Melléklet (Office of Disease Prevention and Health Promotion): Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. <http://www.health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/>
- Wu H, Flint AJ, Qi Q, et al. Association between dietary whole-grain intake and risk of mortality two large prospective studies in US men and women. JAMA Intern Med 2015;175:373-84.
- Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:145-54.
- Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. Lancet 2016;388:2532-61.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J 2015;36:1012-22.
- Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, et al. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. Eur J Prev Cardiol 2014;21:464-74.
- neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalok/publikus_forgalmi_adatok/gyogyszer_forgalmi_adatok [Internet]. Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő; c2018 [cited 2018 Mar 11]. Available from: https://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalok/publikus_forgalmi_adatok/gyogyszer_forgalmi_adatok

A szerkesztőség kérdez, a szakértő válaszol

Szakértő: prof. dr. Császár Albert, az MTA doktora, a Magyar Atherosclerosis Társaság tagja, a Magyar Kardiológus Társaság Metabolikus Munkacsoport vezetője. A Hypertonia & Nephrologia szerkesztőségének tagja.

Szerkesztőség: Az utóbbi időben egyre több közlemény jelent meg a sztatinok mellékhatásairól. Ezek közül kiemelnénk a Thomson és munkatársai által 2016-ban megjelentetett összefoglalót, amely reálisan és objektíven közelíti meg a kérdést. Álláspontjuk szerint a sztatinok szedését általában jól tolerálják a betegek, ennek ellenére különböző kellemetlen mellékhatásokat írtak le. Ezek három csoportba oszthatók: myalgias panaszok, amelyek leggyakrabban fordulnak elő (5-10%), diabetes mellitus, valamint idegrendszeri tünetek megjelenése. Ezek közül a legtöbbet a myalgias panaszokkal foglalkoznak, bár a veszélyes rhabdomyolysis, illetve a nekrotizáló autoimmun myopathia igen ritka. Ennek ellenére még részletes definíciókat is publikáltak, sőt megjelent egy sztatinmyalgiaindex-score is (1. táblázat).

A szerzők összegzésükben rögzítik, hogy jó bizonyítékok kapcsolják a sztatinokat a diabeteshez, azonban a sztatinok más mellékhatásokhoz való kötődését bizonyító bizonyítékok nagyrészt anekdotikusak. Mindezek mellett a sztatinkezelés alatt fontos a lehetséges mellékhatások diagnosztizálása, vagy felmerülhet a kezelés megváltoztatása, dóziscsökkentés, valamint alternatív lipidcsökkentő terápia bevezetése.

Kérdésünk: Hogyan viszonyuljunk a sztatinkezeléshez, hiszen ez a hypertóniás, valamint vesebetegségben szenvedőknél is mindennapos feladat?

IRODALOM

Thomson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-associated side effects. J Am Coll Cardiol 2016;67(20):2395-410.

Válasz: A sztatinzedéssel kapcsolatos esetleges mellékhatások kérdése az elmúlt években aránytalanul nagy teret kapott mind szakmai körökben, mind pedig a médiában. Sajnálatos módon az irodalmi adatok megfelelő ismeretének hiánya döntő szerepet játszik a helytelen interpretációban. Részben ennek a következménye az, hogy a szta-

tinszedés esetében a perzisztencia jelentős mértékben gyengült. Egy igen nagy esetszámú és horderejű dán vizsgálat kimutatta, hogy a sztatinkezelést abbahagyók esetében a cardiovascularis események száma és a halálozás nagyon gyorsan szignifikánsan megnő (1). A sztatin okozta mellékhatásokról 2016-ban született egy terjedelmes, átfogó jellegű összefoglaló, amelyben figyelemre méltó részletességgel kerül ismertetésre a mellékhatások palettája és ezek valódi jelentősége (2).

1. táblázat. Sztatinmyalgiaindex-score

Regionális eloszlás	Jellemzők	Pont
	szimmetrikus csípőhajlító/comb izomsor	3
	szimmetrikus kar/comb izomsor	2
	szimmetrikus felsőkarizom-fájdalom	2
	nem szimmetrikus aspecifikus fájdalom	1
Temporalis izomfájdalmak		
	tünetkezdés < 4 hét	3
	tünetkezdés 4–12 hét	2
	tünetkezdés > 12 hét	1
Tünetmegszűnés		
	abbahagyás után < 2 hét	2
	abbahagyás után 2–4 hét	1
	nem javulnak a tünetek > 4 hét	0
Tünetvisszatérés		
	ugyanazon tünetek újra fellépnek < 4 hét	3
	ugyanazon tünetek újra fellépnek 4–12 hét	1
Sztatinmyalgia-score	valószínű	9–11
	lehetséges	7–8
	nem valószínű	< 7

Összességében három fő mellékhatásról szükséges említést tennünk: myopathia, diabetogen hatás és vérzéses stroke. Az említett „review” adatai szerint a myopathia gyakorisága a nagy tanulmányok alapján egy eset 10 000 kezelt betegre egy év vonatkozásában, ez volt a jellemző 40 mg szimvasztatin alkalmazó HPS tanulmány során is. Az atorvasztatin 40 mg vonatkozásában öt myopathiás eset volt 10 000 beteg esetében öt éves kezelési időtartam alatt (2).

A diabetes kérdéskörére a JUPITER vizsgálat világított rá, amikor is közel két éven keresztül alkalmazott 20 mg rozuvasztatin hatására az újonnan diagnosztizált diabeteses esetek száma szignifikánsan nagyobb lett a kezeltékben (3% vs. 2,4%) (2). Az ezt követő metaanalízisek a diabetes 10%-os növekedését találták, amely az erőteljesebb sztatinkezelésnél valamelyest nagyobbak bizonyult. Figyelemre méltó tény, hogy az újonnan diagnosztizált diabetesesek jelentős hányada már a vizsgálat előtt veszélyeztetett volt a diabetes kialakulása szempontjából (túl-súly, kóros HbA_{1c}-érték vagy emelkedett éhomi vércukor-érték állt fenn).

A számítások szerint a sztatinkezeléssel kapcsolatos diabetes a cardiovascularis rizikót mintegy kétszeresére emeli, azaz 10 000 beteg vonatkozásában az öt éves sztatinkezelést figyelembe véve 5-10 major vascularis esemény várható. Ezzel szemben a sztatinkezelés által létrejött 1-2 mmol/l LDL-koleszterin-csökkentés ugyanilyen nagyságú populációban öt év alatt 150–300 vascularis eseményt előz meg. Ennek alapján a szakmai vélemény egyértelmű, hogy a sztatinkezelés előnye jelentősen meghaladja az okozott hátrányt ebből a szempontból.

A SPARCL vizsgálatban 80 mg atorvasztatin alkalmazása kapcsán figyelték meg, hogy a vérzéses stroke gyakrabban (2,3% vs. 1,4%) fordult elő mindamellett, hogy az ischaemiás stroke előfordulása szignifikánsan csökkent. A nagy sztatinvizsgálatokat összefoglaló CCT metaanalízis megerősítette, hogy 10 000 beteg öt éves kezelése során 5-10 vérzéses stroke jöhet létre. Az összesített adatok alapján viszont itt is egyértelmű, hogy a hasonló ideig tartó sztatinkezelés a cerebrovascularis (és a cardiovascularis) esetek számát sokkal nagyobb mértékben csökkenti, így az előny/hátrány arány – a diabeteshez hasonlóan – messze kedvezőbb a sztatinkezelés során.

Az említett három mellékhatás közül a myopathia jelenti a legnagyobb veszélyt a gyógyszereszedés abbahagyása szempontjából. Ezért szeretnénk külön ismertetni az ASCOT-LLA primer prevenciós sztatinvizsgálathoz kötődő újabb megfigyeléseket (3). A több mint 10 000 betegre vonatkozó kettős vak, randomizált vizsgálat során 10 mg atorvasztatin adásakor az izomeredetű mellékhatások lényegében a gyógyszer- és a placeboágon nem különböztek (2,03% vs. 2,00%). A kettős vak vizsgálat (átlagidőtartam 3,3 év) befejezése után egy hasonló időtartamú, de már nem kettős vak megfigyelés történt, ahol is a résztvevők számára lehetőségessé tették az atorvasztatin szedését, illetve ennek ismeretét az orvos számára. A nem randomizált, nyílt fázisban a sztatin-szedők esetében szignifikánsan gyakoribb volt az izommal kapcsolatos mellékhatások jelentkezése (1,26% vs. 1,00% évente). Ezt nevezi a szakma „nocebo” hatásnak, azaz míg a placebo esetében a hatásban való hit által elérhetjük a „gyógyulást”, addig a „nocebo” viszonylatában (ha van benne hatóanyag, ha nincs) az ártalmas, negatív következménytől való félelem megjelenik panaszként!

Ezek az eredmények egyértelművé kell, hogy tegyék mind a betegek, mind a kezelőorvosok számára, hogy a sztatinkezeléssel kapcsolatos izompanaszok nem hozhatók oki kapcsolatba a gyógyszer adásával, azaz mindenképpen cáfolják a – részben mesterségesen gerjesztett – veszjelzéseket!

Császár Albert

IRODALOM

1. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nation wide prospective cohort study. *Eur Heart J* 2016;37(11):908-16. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv641.
2. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388(10059):2532-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5.
3. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet* 2017;389(10088):2473-81. DOI: 10.1016

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Az amerikai, az európai és a nemzetközi társaságok irányelveinek összefoglalása a 2-es típusú diabetes mellitusban hypertonia társulása esetén

KÉKES Ede¹, DOLGOS Szilveszter²

ÖSSZEFOGLALÁS A szerzők a 2-es típusú diabetes mellitusban előforduló hypertonia jelentőségét, a folyamatos vérnyomás-ellenőrzés, gondozás módszerét, valamint a nem gyógyszeres és gyógyszeres terápia formáit ismertették az amerikai, európai szakmai társaságok és nemzetközi szervezetek ajánlásainak bemutatásával. Megállapították, hogy a hypertonia mérési, gondozási és kezelési alapelvei alapvetően nem változtak az egész világon, annak ellenére, hogy az utóbbi időben széles körű vita alakult ki a normális vérnyomás értelmezése, valamint az intenzív vagy standard kezelés hasznának megítélésében.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, 2-es típusú diabetes, hypertonia, szakmai irányelvek, magas vérnyomás terápia célértéke

Summary of guidelines for American, European and International Companies in diabetes mellitus type 2 associated with hypertension

Kékes E, MD; Dolgos Sz, MD

SUMMARY The importance of hypertension in type 2 diabetes mellitus, the method of continuous blood pressure control and patient's care as well as the forms of non-drug and drug therapy have been disclosed by presenting therapeutic recommendations from American, European scientific societies and international organizations. It has been established that the principles of care and treatment of hypertension have basically remained unchanged in diabetes all over the world, despite the recent widespread debate over the interpretation of normal blood pressure and the consideration of the benefits of intensive or standard treatment.

Keywords: diabetes mellitus, diabetes type 2, hypertension, scientific guidelines, therapeutic target of hypertension

¹ nyugalmazott egyetemi tanár, Pécs

² Szent Margit Kórház, Nephrologia, Budapest

Levelezési cím:

Prof. dr. Kékes Ede

E-mail: kekesede@gmail.com

Hypertonia és Nephrologia
2018;22(2):61-7.

A diabetes, 2-es típusú diabetes elterjedése a világban. A hypertonia jelentősége

A diabetes mellitus, dominánsan a 2-es típusú (DM2T), jelentős növekedést mutat a világ minden régiójában a WHO 2016-os közlése alapján. Az 1. táblázat nem tesz különbséget a két típus között, de biztos, hogy ezen esetek túlnyomó részét a 2-es típus képezi, azzal a megjegyzéssel, hogy ez utóbbit még mindig gyakran alulbecsülik (1, 2).

Ennek alapján 2014-ben már 422 millió nyilvántartott cukorbeteg él, és azóta további növekedés észlelhető a fejlett, valamint különösen a Közel-Kelet országában. Az 1-es

típusú diabetes arányát a gyermekkorban rögzített új esetek előfordulásával lehet legjobban jellemezni, ez a becslések szerint megközelítőleg 0,1-8/100 000/év. Így csak igen kis része a teljes diabeteses populációnak (3). A DM2T legnagyobb veszélye abban rejlik, hogy igen gyakran társul hypertoniával és elsősorban hasi típusú elhízással, amely előrevetíti az egyéb cardiovascularis szövődmények kialakulását. Kitűnő összeállítást kaptunk Colosia és munkatársaitól (4), akik 2688 vizsgálat és 92 megfigyelés elemzés kapcsán vizsgálták a hypertonia és elhízás társulását 2-es típusú diabetesben. Ők az egész világra kiterjedő metaanalízist végeztek. Eredményeiket a 2. táblázatban mutatjuk be. Ez mindenképpen ijesztő mértékű előfordulást jelent.

A cukorbetegekben a morbiditás és a mortalitás vezető

1. táblázat. Diabetesprevalencia (%), illetve előfordulási szám milliókban a világ különböző WHO-régióiban

Régiók	Prevalencia százalékban		Esetszám milliókban	
	1980	2014	1980	2014
Afrika	3,1	7,1	4	25
Amerika	5	8,3	18	62
Közel-Kelet	5,9	8,3	6	43
Európa	5,3	7,3	33	64
Délkelet-Ázsia (India)	4,5	8,6	17	96
Nyugat-csendes-óceáni térség (Kína, Japán, Ausztrália)	4,4	8,4	29	131
Összes	4,7	8,5	108	421

2. táblázat. A magas vérnyomás (>140/90 Hgmm) előfordulása százalékban a 2-es típusú diabeteses betegekben

Régió	Ország	Előfordulási arány (%)
Afrika	átlag	64,9–80%
Ázsia	Izrael	85,5
	Szaúd-Arábia	78,1
	Dél-Korea	73
	Malajzia	67,7
	Irán	49,9
	Japán	40,4
Európa	Svédország	95
	Németország	92,6
	Görögország	87,37
	Anglia	86
	Finnország	79,1
	Spanyolország	78
Észak-Amerika	USA	70,9
	Mexikó	51,7
Kelet-Csendes-óceán	Ausztrália	86
Dél-Amerika	Brazília	90

okai az atheroscleroticus, cardiovascularis megbetegedések (ASCVD), mint a koszorúér-betegség, a cerebrovascularis betegség vagy a perifériás artériás betegség. Emellett a cukorbetegség önmagában is független kockázati tényezője az atheroscleroticus megbetegedéseknek. A diabetesz gyakran együtt járó társbetegségek, mint például a hipertonia és a dyslipidaemia további kockázati tényezőt jelentenek az ASCVD kialakulására.

A fentiek alapján törvényszerű DM2T-ben az inzulinrezisztenciával összefüggő anyagcsere-elváltozások (kóros elhízás, lipidanyagcsere-zavar, húgysavszint-emelkedés, metabolikus szindróma) megjelenése, amelyek rontják az életkilátásokat és nagymértékben elősegítik a szövődmények kialakulását (5, 6). Mindezek igazolására hazai tapasztalatainkat mutatjuk be. Magyarországon először Kékes jelezte a hipertonia, diabetes, obesitas és kóros lipidszint együttes előfordulását (7). Szege di és Kiss (8) részletesen ismertették a hipertonia és diabetes együttes jelenléte esetére a helyes terápiás stratégiát. A 2-es típusú

diabetes megjelenését a magyar hypertoniás populációban részletesen tanulmányoztuk a Magyar Hypertonia Regiszter és az „Éljen 140/90 alatt!” program keretében (9). Elemzésünkben 17 114 férfi és 21 772 hypertoniás nő esetében vizsgáltuk az igazolt 2-es típusú cukorbetegség (FPG, HbA_{1c}, a klinikai kép) gyakoriságát, kor szerinti előfordulását. Az összes beteg 25,2%-ában már anamnesztikusan tudott volt a 2-es típusú diabetes, a laboratóriumi adatok felhasználásával ez 30,12%-ra emelkedett a vizsgált populációban. Igazoltuk, hogy a diabeteses hypertoniásokban szignifikánsan nagyobb a visceralis obesitas ($p < 0,001$), valamint a szervi szövődmények (myocardialis infarctus, stroke, érszűkület, vesebetegség) ($p < 0,001$) kialakulása, szemben a nem cukorbeteg hypertoniásokkal. A célérték elérése ($< 140/90$ Hgmm) szignifikánsan kisebb volt (34,2%) a diabeteses hypertoniásoknál, mint akiknél nem volt (46,2%).

A fentiek igazolják, hogy milyen nagy jelentőségű feladat a magas vérnyomás megfelelő kezelése DM2T-ben. A SPRINT vizsgálat (10) megbolgyatta az egész világ – diabetezzel és hypertoniával foglalkozó – orvosait, kutatóit. Ennek fényében bemutatjuk az amerikai, európai és az IDF (International Diabetes Federation) DM2T-ben megjelenő hypertonia kezelésére vonatkozó ajánlásait.

A 2-es típusú diabetesben megjelenő hypertonia kezelése

ADA-álláspont

Az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) nemrégiben közzétette a cukorbetegség kezelésére vonatkozó 2018. évi ajánlásait (11). A 2018. évi irányelv magába foglalja az ADA új álláspontját a diabeteses betegek magas vérnyomásának szűréséről, diagnosztikáról és kezeléséről.

A hypertonia definíciója: a tartósan fennálló $\geq 140/90$ Hgmm-es vérnyomás.

Szűrés és diagnosztika

Előírásnak megfelelő mérés-technika. Minden orvos-beteg találkozón vérnyomásmérés, és ha ez 140/90 Hgmm vagy annál magasabb, akkor ezt más napon történő vérnyomásmérésekkel igazolni kell (B szintű ajánlás). Rendszeres otthoni mérés és ABPM elvégzése is javasolt a diagnózis javítása és a terápia hatékonysága érdekében (B szintű ajánlás).

Terápiás célérték

A döntés meghozatalához négy nagy, randomizált vizsgálat adatait elemezték, amelyekben a cukorbeteg esetében vizsgálták az intenzív és a standard célérték-stratégiákat, elsősorban a cardiovascularis kimenetel szempontjából: az ACCORD BP (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure) (12); az ADVANCE BP (Action in Diabetes and Vascular

3. táblázat. Intenzifikált versus standard vérnyomáscsökkentő kezeléseket összehasonlító, randomizált, kontrollált vizsgálatok

Klinikai vizsgálat	Populáció	Intenzifikált kezelés	Standard kezelés	Kimenetel
ACCORD BP	n = 4733 2-es típusú DM életkor: 40–79 év kórelőzményben CVD vagy több CV rizikófaktor	szisztolés vérnyomás célértéke < 120 Hgmm elért (átlagos) szisztolés/ diasztolés érték: 119,3/64,4 Hgmm	szisztolés célvérnyomás: 130–140 Hgmm elért (átlagos) szisztolés/ diasztolés érték: 133,5/70,5 Hgmm	<ul style="list-style-type: none"> Az elsődleges végpontban nem volt előny: összesített nem halálos kimenetelű, myocardialis infarctus, nem halálos stroke és CVD halálozás. A stroke kockázata 41%-kal csökkent az intenzifikált terápia mellett, azonban a követési időszakban, az aktív kezelési időszakot követően, a kockázatsökkenés nem volt fenntartható. Az intenzifikált terápia mellett gyakoribbak voltak a mellékhatások, különösen a szérumkreatinin-emelkedés és elektrolit-háztartás zavarai.
ADVANCE BP	n = 11 140 2-es típusú DM életkor: ≥ 55 év kórelőzményben CV esemény vagy többszörös CV rizikófaktor	beavatkozás: egy tabletta, fix dózisú perindopril/indapamid kombinációjú gyógyszer elért (átlagos) szisztolés/diasztolés vérnyomás: 136/73 Hgmm	kontroll: placebo elért (átlagos) szisztolés/ diasztolés érték: 141,6/75,2 Hgmm	<ul style="list-style-type: none"> A beavatkozás csökkentette az elsődleges, összesített végpontokat, a macrovascularis és microvascularis eseményeket (9%), a bármilyen okból történő halálozást (14%) és a cardiovascularis esemény okozta halálozást (18%). Hatéves utánkövetés a halálozási kockázat csökkenését mutatta az intenzifikált csoportban.
HOT	n = 18 790, közülük 1501 cukorbeteg	diasztolés vérnyomás célértéke ≤ 80 Hgmm	diasztolés vérnyomás célértéke ≤ 90 Hgmm	<ul style="list-style-type: none"> Az egész vizsgálat során nem volt megfigyelhető cardiovascularis előny az alacsonyabb célértékek mellett. A cukorbeteg-alcsoportban az intenzifikált terápia szignifikánsan csökkentette (51%) a cardiovascularis események előfordulását.
SPRINT	n = 9361 résztvevő, köztük nem volt cukorbeteg	szisztolés vérnyomás célértéke <120 Hgmm elért (átlagos): 121,4 Hgmm	szisztolés vérnyomás célértéke ≤140 Hgmm elért (átlagos): 136,2 Hgmm	<ul style="list-style-type: none"> Az intenzív szisztolés célvérnyomás csökkentette az elsődleges, összesített végpontokat 25% (myocardialis infarctus, akut coronariaszindróma, stroke, szívelégtelenség, cardiovascularis esemény okozta halálozást). Alacsonyabb célérték a halálozás kockázatát 27%-kal csökkentette. Intenzifikált terápia az elektrolit-háztartás zavarainak és akut veseelégtelenség kockázatának kialakulását növelte.

CVD = cardiovascularis betegség; DM = cukorbeteg

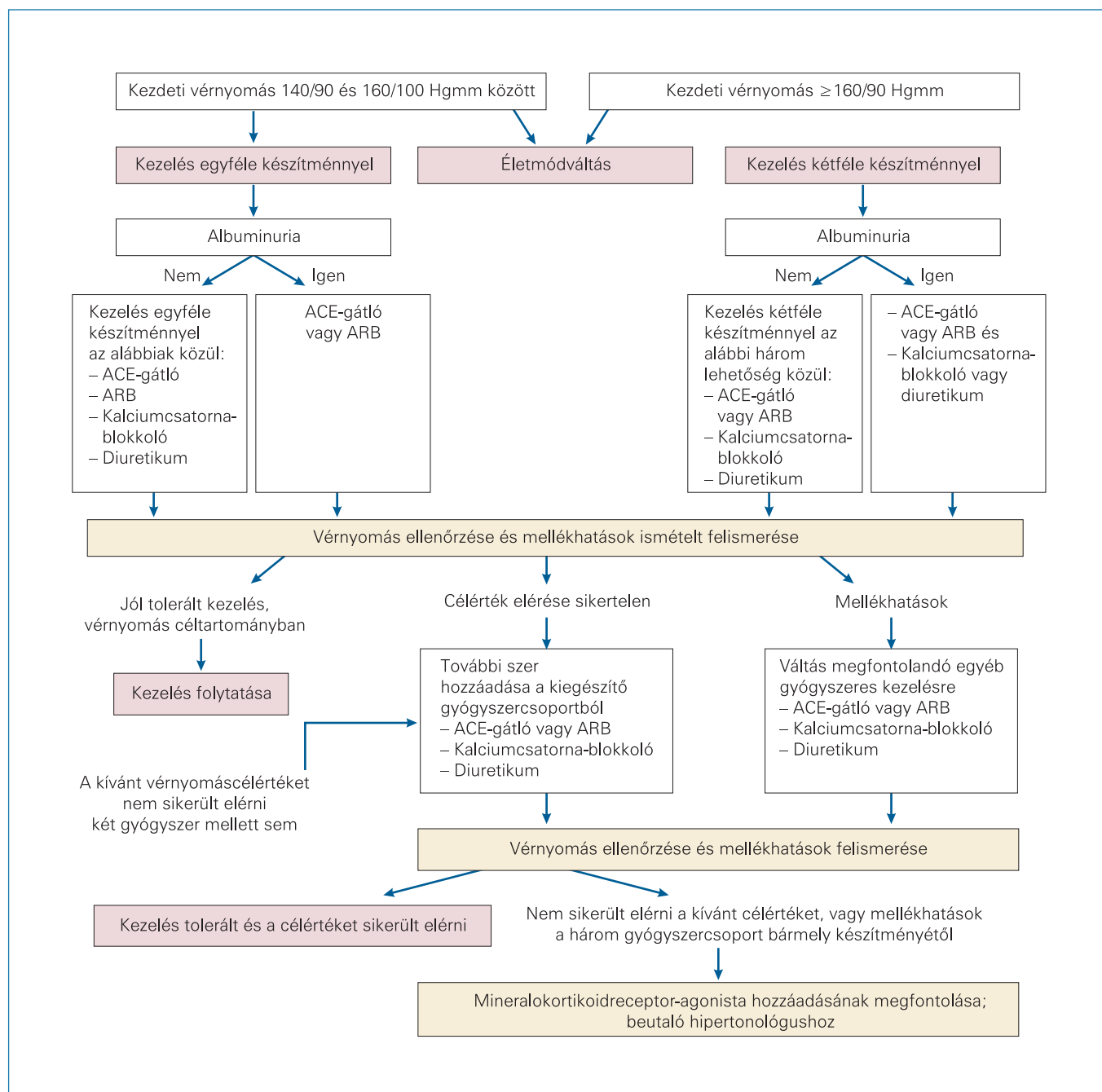
Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation – Blood Pressure) (13); a HOT vizsgálat (Hypertension Optimal Treatment) (14) és a SPRINT vizsgálat (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) (10) (3. táblázat). Az irányelvet írók szerint az ACCORD BP vizsgálat eredményei látszottak a legmegbízhatóbbnak ebben a kérdésben, amely szerint a vérnyomás célértékének 140 Hgmm alá történő további csökkentése valószínűleg nem javítja tovább a szív-ér rendszeri események megelőzését 2-es típusú cukorbetegekben.

Mindezek alapján a cukorbetegségben szenvedő hypertóniás beteg vérnyomásának célértéke az új ADA-irányelv ajánlása szerint < 140/90 Hgmm (A szintű ajánlás). Az alacsonyabb célvérnyomás (130/80 Hgmm) elérése a társbetegségek egyéni értékelése alapján, valamint kockázatalapú, személyre szabott terápia mellett

javasolt. A szív- és érrendszeri betegségekkel bíró, nagy kockázatú betegek esetében az alacsonyabb célértékek, ≤130/80 Hgmm elérése akkor javasolt, ha az biztonságosan elérhető (C szintű ajánlás). A célvérnyomás meghatározásánál a posturalis és orthostaticus változások figyelembevétele szükséges (az autonóm neuropathia első jelei). Cukorbetegségben szenvedő – már hypertóniával kezelt – várandós betegeknél a 120–160/80–105 Hgmm célvérnyomás javasolt a hosszú távú anyai egészség és a magzati károsodás elkerülése érdekében (E szintű ajánlás).

Kezelési stratégia

Amennyiben a szisztolés vérnyomás meghaladja a 120/80 Hgmm-t, életmódváltás javasolt. Az életmódváltás



1. ábra. Kezelési folyamatára hypertóniás diabeteses betegek

magába foglalja a túlsúlyos vagy elhízott betegekben a testsúly csökkentését, a DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diéta bevezetését, a fokozott zöldségbevitelt és a testmozgást, valamint a legfeljebb mérsékelt alkoholbevitelt (B szintű ajánlás). Akiknél a vérnyomás $\geq 140/90$ Hgmm, az életmódváltás mellett azonnali vérnyomáscsökkentő gyógyszeres terápia bevezetése javasolt a célvérnyomás elérése érdekében (A szintű ajánlás). Ha a vérnyomás $\geq 160/100$ Hgmm, azonnal két különböző hatásmechanizmusú vérnyomáscsökkentő gyógyszer vagy egy kettős kombinációjú gyógyszeres antihipertenzív terápia bevezetése javasolt az életmódváltás mellett (A szintű ajánlás). A hypertonia kezelésére azon

szereket kell alkalmazni, amelyek csökkentik a cardiovascularis események előfordulását diabetesben, tehát ACE-gátlókat, ARB-szereket, tiazid diuretikumokat vagy dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolókat. Rendszerint több gyógyszer együttes adása szükséges. ACE-gátló kombinálása ARB-val vagy direkt renin-gátlóval tiltott (A szintű ajánlás). Az ACE-gátló vagy ARB: ha a vizelet maximálisan tolerálható dózisa ajánlott, ha a vizelet albumin-kreatinin aránya ≥ 300 mg/g (A szintű ajánlás) vagy 30-299 mg/g (B szintű ajánlás). ACE-gátló, ARB vagy diuretikus terápia mellett a szérumkreatinin/eGFR és szérumkáliumszintek ellenőrzése javasolt (B szintű ajánlás). *Rezisztens hypertóniában* (három fő gyógy-

szercsoport – beleértve a tiazidokat – maximális dózisa mellett sem éri el a <140/90 Hgmm-t) mineralokortikoidreceptor-antagonisták hatékonyak lehetnek kiegészítő terápia formájában (B szintű ajánlás).

Cukorbeteg várandós nők

Nincs randomizált, kontrollált vizsgálat, így az Amerikai Szülészeti és Nőgyógyászati Kollégium irányelveit fogadják el: gestációs hypertóniában > 160/110 Hgmm terápiás előny hiányában nem szükséges gyógyszeres kezelés. Amennyiben szükséges a hypertonia kezelése, terhesség alatt az alábbi szerek adhatók: metildopa, labetalol, nifedipin. Hidralazin terhességi hypertóniában vagy súlyos praecclampsia esetén.

Az ADA egy folyamatábrát tett közzé az érthetőség kedvéért (1. ábra).

NICE-álláspont

A NICE (National Institute for Health and Care Excellence) a brit nemzetközösség gyakorló orvosai részére készített 2018. évi ajánlásában (15) részletesen foglalkozik a 2-es típusú diabetesben megjelenő hypertonia felderítésével, kezelésével és gondozásával. A definíció itt sem változott (>140/90 Hgmm). Igen fontosnak tartják, hogy minden cukorbetegnél legalább évente egyszer meg kell mérni a vérnyomást még akkor is, ha az 140/90 Hgmm alatt van. Szigorúan előírják, hogy megszabott vérnyomásérték, illetve szövődmények esetén, valamint a célérték beállítása után milyen gyakorisággal szükséges a vérnyomás ellenőrzése. Az életstílus befolyásolása a második lépés, ha a vérnyomás következetesen >140/80 Hgmm, szem-, vese- és agyi szövődményeknél már 130/80 Hgmm felett is. A gyógyszeres kezelés indításánál ugyanezt a két határt szabták meg. A kezelés és ellenőrzés menetét az 4. táblázatban mutatjuk be.

IDF-ajánlás

Az IDF (International Diabetes Federation) 2017. évi ajánlása (16) elsősorban a célérték meghatározásában nyilvánít véleményt:

- A diasztolés célérték egyértelműen 80 Hgmm.
- A szisztolés célérték változhat 140–130 Hgmm között.
- Ha diabeteses egyéb szövődmények vannak, akkor a 130 Hgmm javasolt.
- 80 év felett nehéz, de indokolt betartani a 140/95 Hgmm-es célértéket.

A gyógyszeres kezelést ACEI-vel vagy ARB-vel indokolt indítani, majd ha szükséges, akkor dihidropiridin-kalcium antagonistákat (CAA) vagy diuretikumokat kell adni. Az indító monoterápia után akkor javasolt kombinációs kezelés, ha a szisztolés nyomás > 20 Hgmm-rel, a diasztolés >10 Hgmm-rel van a célérték felett. Külön hangsúlyozzák a sómegszorítást az étrendben.

4. táblázat. A vérnyomás mérése, kezelése, célérték és ellenőrzés 2-es típusú diabetesben a NICE 2018. évi ajánlása alapján

Vérnyomás-mérés	nincs HT előzmény HT van kezelt HT HT + ve-szem-agy	évente egyszer havonta, ha > 150/90 Hgmm 2 havonta, ha > 140/80 Hgmm 2 havonta, ha > 130/80
Vérnyomás-kontroll	beállított kezelés	4-6 hónaponként
HT-célérték	csak DN + HT HT + ve-szem-agy	> 140/80 Hgmm > 130/80 Hgmm
↓		
Életstílus-változtatás	DM, illetve DM+HT	nevelés, diéta, fizikai aktivitás
↓		
HT-kezelés indítás	életstílusváltás nem eredményes	< 140/80 DM + HT / > 130/80 DM + HT + ve-szem-agy
HT-kezelés-kontroll	1-2 havonta	
Első gyógyszer	általános terhes DM-afrikai	ACE csak intoleranciánál ARB CAA szer

A European Association for the Study of Diabetes (EASD) ajánlása

Az EASD nem adott ki külön irányelvet, hanem a 2013-ban közzétett ESC és EASD együttes állásfoglalásban (17) leírtaknak megfelelően alakítottak ki véleményt:

– A DM2T férfiaknál megkettőzi, nőknél megháromszorozza a cardiovascularis események megjelenésének kockázatát (18). Elhízás, a kor növekedése fokozza a veszt. Állandó vérnyomás-ellenőrzés még normális vérnyomás esetén is.

– Randomizált, kontrollált vizsgálatok igazolják, hogy a vérnyomás <140/85 Hgmm-en tartása pozitív hatással van a cardiovascularis események kialakulásának megjelenésére (19). A UKPDS vizsgálat szerint a nagyobb célérték (144/82 Hgmm) – szemben a mérsékelt csökkentéssel (154/87 Hgmm) – 24%-kal csökkentette a macrovascularis eseményeket és 15%-kal a diabetesseel összefüggő halálozást (20).

– A szisztolés célvérnyomás vonatkozásában az ACCORD vizsgálat tanulsága az volt, hogy az intenzívebb csökkentés nem hozott szignifikáns javulást az elsődleges célpontokban (12). *Bangalore* és munkatársai metaanalízisükben (37 736 beteg) igazolták, hogy ha az elért átlagos szisztolés vérnyomás ≤135 Hgmm – szemben a standard kezelésű átlaggal (≤140 Hgmm) –, akkor ugyan az össz-mortalitás 10%-kal, a stroke-előfordulás 17%-kal csökken, azonban a súlyos mellékhatások 20%-kal nagyobbak (21). Mindezek alapján a leghelyesebb célérték <140/85 Hgmm.

– Minden hypertóniás diabeteses egyén esetében az életmód befolyásolása (sómegszorítás, testsúlycsökkenés) elsődleges feladat.

– Gyógyszeres kezelésnél elsődleges a RAS-gátlók adása, illetve a dihidropiridin-kalcium antagonistákkal történő kombináció hasznos (22).

Mindezek alapján a 5. táblázatban foglaltuk össze az ajánlásukat.

2016-ban közzétették 10 európai tudományos szakmai társaság – European Society of Cardiology (ESC), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Atherosclerosis Society (EAS), European Heart Network (EHN), European Society of Hypertension (ESH), European Stroke Organisation (ESO), International Diabetes Federation European Region (IDF Europe), International Federation of Sport Medicine (FIMS), International Society of Behavioural Medicine (ISBM), WONCA Europe) – közös prevenciók irányelvét. Ennek a hypertoniás diabetesesekre vonatkozó ajánlásait (23) mutatjuk be:

– A hypertonia sokkal gyakrabban fordul elő 2-es típusú diabetesben, mint az általános populációban.

– Megbízható tanulmányok igazolták mintegy 100 000, DM2T-ben szenvedő beteg esetében, hogy a szisztolés vérnyomás csökkentése 140 Hgmm alá szignifikánsan mérsékli az összes halálozást, a koszorúér-betegség, cardiovascularis események, stroke, szívelégtelenség, veseelégtelenség megjelenésének kockázatát. A 130 Hgmm alá történő csökkentés azonban nem javítja a túlélést és az elsődleges végpontokat (24).

– A célvérnyomás általában <140/85 Hgmm, azonban <130/80 Hgmm, ha fiatalabb egyénnél nagyobb a kockázat szövődményekre, illetve általában, ha stroke, retinopathia vagy proteinuria veszélye áll fenn.

– 80 év felett inkább a <150/90 Hgmm javasolt, kivéve, ha vesekárosodás áll fenn.

– Mindig kombinációs kezelést szükséges indítani, és ebben ACEI vagy ARB feltétlen benne legyen, mert ezen szerek képesek leginkább befolyásolni a nephropathiát.

A Magyar Hypertonia Társaság (MHT) ajánlása

Mivel a Magyar Diabetes Társaság az ESC és EASD 2013. évben megjelent közös ajánlását (17) fogadta el és a 2017. évi szakmai kezelési irányelv (25) külön nem foglalkozik a hypertoniás diabetesesek vérnyomáscsökkentő terápiájával, illetve csak a vérnyomásmérés és -ellenőrzés fontosságát hangsúlyozzák, ezért az MHT 2015. évi ajánlását (26) mutatjuk be:

– A cukorbeteg minden rutinvizitje során vérnyomásmérést kell végezni. Akinél magas értéket mérnek, a vérnyomásmérés megismétlése javasolt (B szintű ajánlás).

– A betegek ellenőrzése időnkénti ABPM-vizsgálatot is magába foglal, a maskírozott hypertonia, a fehérköpeny-hypertonia, illetve a diabetesben gyakoribb nondipper jelenség felismerése érdekében.

– A nem farmakológiai kezelés feltétlen indokolt minden esetben 2-es típusú cukorbeteg esetében. Az étrendi, életmódbeli előírások betartása (a túlsúly mérséklése, rendszeres fizikai terhelés beiktatása, sófogyasztás csökkentése, alkoholbevitel mérséklése, dohányzás abbahagyása)

5. táblázat. Az ESC és EASD együttes ajánlása a DM2T esetén fennálló hypertonia kezelésére

Ajánlás	Ajánlás ereje	Bizonyítás szintje
DM + HT esetén folyamatos vérnyomáskontroll szükséges	I	A
DM + HT a vérnyomás egyedi beállítása, célérték < 140/85 Hgmm	I	A
Kombinált gyógyszeres vérnyomáscsökkentő kezelés szükséges	I	A
DM + HT esetén az indító gyógyszer ACEI vagy ARB, főleg proteinuriánál	I	A
Két RAS-gátló együtt nem adható	III	B

sa) nemcsak a vércukor-, hanem a vérnyomásértékek alakulása szempontjából is előnyös.

– Minden betegben feltétlen indikált a gyógyszeres vérnyomáscsökkentés, ha a vérnyomás $\geq 160/90$ Hgmm. Javasolt akkor is, ha a vérnyomás $\geq 140/90$ Hgmm (A szintű ajánlás).

– Minden cukorbetegben a kezelési célvérnyomás < 140/85 Hgmm (A szintű ajánlás).

– Kóros albuminuriával (>300 mg/nap vagy >30 mg/mmol) kísért diabeteses nephropathia esetén a kezelés célértéke < 130/85 Hgmm (B szintű ajánlás).

– Diabetesben mindegyik gyógyszeres csoport alkalmazható vérnyomáscsökkentés céljára, de a RAS-gátlókat kell első indító szernek tekinteni, főleg akkor, ha kóros albuminuria vagy proteinuria van jelen (A szintű ajánlás).

– ACE-gátló, ARB vagy diuretikum szedése mellett az eGFR-t és a szérumkáliumszintet időszakosan ellenőrizni szükséges.

Az ajánlások összegzése

Egyértelmű, hogy a diabetes világméretű növekedése a világ minden régiójában érvényesül. A legfeltűnőbb növekedés a Közel-Kelet gazdag országaiban következett be. Jellemző a növekedés gyorsaságára, hogy a 2010-ben közzétett megbízható metaanalízis szerint – 91 ország adatainak felhasználásával – 2030-ra 439 millió cukorbeteg becsültek (27), és a valóságban már 2014-ben számuk elérte a 422 milliót (2). Az IDF Atlas 2014-ben a cukorbetegek prevalenciáját Magyarországon a 20–79 év közötti populációban 7,51%-ban adta meg (28). Egységes az álláspont, hogy az összes diabeteses egyén 90%-át ma a 2-es típusú diabetes képezi. A SPRINT vizsgálat után mindenütt nagy érdeklődéssel várták az ADA állásfoglalását a cukorbetegségben megjelenő hypertonia kezeléséről. Az ajánlás összeállítói nagyon megfontoltan döntöttek és alapvetően nem változtattak az eddigi hypertonia-definíción és a vérnyomáskezelési célértékek terén sem. Így az amerikai-európai szakmai társaságok és a nemzetközi szervezetek irányelveinek összehasonlítása alapján

egységesen továbbra is a 140/90 Hgmm a vérnyomás normális/kóros határértéke, valamint a <140/85 Hgmm általában a terápiás vérnyomáscélérték diabetes mellitusban is. Amennyiben szemkárosodás, vesebetegség protein-

uriával vagy súlyos cardiovascularis esemény (beleértve a stroke-ot is) jelen van, akkor a <130/80 Hgmm célértéket javasolják. Minden esetben indokolt az egyedi mérlegelés, különösen nagyon idős betegeknél.

IRODALOM

- Global report of diabetes. 1. Diabetes mellitus – epidemiology. 2. Diabetes mellitus – prevention and control. 3. Diabetes, gestational. 4. Chronic disease. 5. Public health. I. World Health Organization. ISBN 978 92 4 156525 7 (NLM classification: WK 810) WHO 2016 Geneva.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4*4 million participants. *Lancet* 2016; published online April 7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8).
- Tuomilehto J. The emerging global epidemic of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2013;13(6):795-804.
- Colosia AD, Palencia R, Khan S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2013;6:327-38.
- Ferrannini E, Haffner SM, Stern MP, et al. Essential hypertension, metabolic disorders, and insulin resistance San Antonio Heart Study. *J Hypertension* 1990;8(Suppl 7):169-73.
- Kékes E. A főbb rizikófaktorok vizsgálata hypertóniás populációban. *Hypertonia és Nephrologia* 2000;4:20-30.
- Kékes E. A főbb rizikófaktorok vizsgálata hypertóniás populációban. *Hypertonia és Nephrologia* 2000;4:20-30.
- Szegeði J, Kiss I. Hypertonia és diabetes mellitus. *Hypertonia és Nephrologia* 2013;17(2):53-8.
- Kékes E, Páll L, Schanberg Zs, Kiss I. A 2-es típusú diabetes mellitus megjelenési gyakorisága a magyar hypertóniás populációban. *Hypertonia és Nephrologia* 2016;20(3):115-9.
- Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373(22):2103-16.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2018.9. Cardiovascular disease and risk management: Hypertension/Blood pressure control. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl.1):S86–S104, S86-91.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al; HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
- NICE Pathway update 2018 January. Type 2 diabetes in adults overview. Type 2 diabetes in adults NICE 2018.. www.nice.org.uk/pathways/type-2-diabetes-in-adults.
- IDF Working Group (chairman: Aschner P) type 2 diabetes in primary care. International Diabetes Federation 2017 ISBN: 978-2-930229-85-0
- Rydén L, Stefan PJ, Anker D, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Task Force Members. *European Heart Journal* 2013;34:3035-87. 6. paragraph. Prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes. 6.3 Blood pressure.
- Mogensen CE. New treatment guidelines for a patient with diabetes and hypertension. *J Hypertens* 2003;21(Suppl):S25-30.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1565-9.
- King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48(5):643-8.
- Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799-810.
- Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, et al. Cardiovascular events during different hypertension therapy in patients with diabetes. *JACC* 2010;56:77-85.
- 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) Piepoli MF (Chairperson) *European Heart Journal* 2016;37:2315-81. 3a.8.4 paragraph.
- Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603-15.
- Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. In: Jermendy Gy (szerk.) Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Winkler G, Wittmann I. *Diabetologia Hungarica* 2017;25(1):3-77.
- A hypertonia betegség ellátása. In: Kiss I (szerk.) *Literatura Med. Hypertonia és Nephrologia* 2015;Suppl1.:1-72.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2010;87:4-14.
- da Rocha Fernandes J, Ogurtsova K, Linnenkamp U. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2016;117:48-54.

EREDETI KÖZLEMÉNY

Az ATTENTION ARB-vizsgálat részletes eredményei

LÉGRÁDY Péter, ÁBRAHÁM György

ÖSSZEFOGLALÁS Az ATTENTION vizsgálat (Using of ARB and sTaTin basEd iNdividualized Treatments in Hungarian patients In the light Of New CV prevention guidelines) ARB-ágában 9996 kezelt hypertoniás beteg adatait dolgozták fel. Az eredmények alapján az orvosi gyakorlatban az első ARB-választás szignifikáns hatást gyakorol a további antihipertenzív terápiára. A losartan-, telmisartan-, valzartankészítmények egyaránt alkalmasak a célvérnyomás elérésére. Szükség esetén az orvosok nem annyira a készítményt, mint inkább a dózist változtatják meg (emelik), vagy vízhajtó kiegészítést (rezisztensebb hypertonia, idősebb életkor) alkalmaznak. A vizsgálatban összességében telmisartanpreferenciát lehetett megfigyelni.

Kulcsszavak: ATTENTION, ARB, telmisartan

Results of ATTENTION study

Légrády P, MD; Ábrahám Gy, MD

SUMMARY In the ATTENTION (Using of ARB and sTaTin basEd iNdividualized Treatments in Hungarian patients In the light Of New CV prevention guidelines) trial's ARB arm 9996 treated hypertensive patients were enrolled. Based on the results in the medical practice, the choice of the first ARB has a significant impact on the further antihypertensive therapy. Losartan, telmisartan and valsartan are all suitable for reaching the goal blood pressure. If necessary, doctors will not change the composition but the dose or use a diuretic supplement (resistant hypertension, older age etc.). Overall a telmisartan preference was observed in the study.

Keywords: ATTENTION, ARB, telmisartan

Szegedi Tudományegyetem,
Általános Orvostudományi Kar,
I. Sz. Belgyógyászati Klinika,
Nephrologia-Hypertonia Centrum, Szeged

Levelezési cím:

Dr. Légrády Péter,
Szegedi Tudományegyetem,
Általános Orvostudományi Kar,
I. Sz. Belgyógyászati Klinika,
Nephrologia-Hypertonia Centrum;
6720 Szeged, Korányi fasor 8–10.
E-mail: legpet@gmail.com

Hypertonia és Nephrologia
2018;22(2):69-73.

Bevezetés

Ma már evidenciaszinten ismert, hogy az angiotenzin-1-receptor (AT_1) -blokkolók (ARB) milyen jótékony hatásokkal rendelkeznek balkamra-hypertrophia, microalbuminuria, vesebetegség, korábbi myocardialis infarktus, szívelégtelenség, pitvarfibrilláció-prevenció, végstádiumú veseelégtelenség/proteinuria, metabolikus szindróma és diabetes mellitus esetén, a vérnyomáscsökkentésen túl is. Ezek alapján a ma érvényben levő cardiovascularis – így az európai kardiológiai és hypertonia, illetve a magyar hypertonia – ajánlások is kifejezetten javasolják ezekben az állapotokban az ARB-k alkalmazását (1, 2).

De a valóság, sajnos, nem ilyen egyszerű és egyértelmű, hiába állnak rendelkezésre jól megfogalmazott, világos és egyértelmű ajánlások. Egy 742, idősebb cukorbeteg adatait feldolgozó vizsgálatban csupán a betegek

43%-a kapott vagy ARB-t, vagy angiotenzinkonvertálóenzim-gátlót (ACEi), holott az ajánlások szerint legalább 92%-nak kellett volna (3).

A 2013 óta érvényes, ma aktuális ajánlások szerint a kombinált renin-angiotenzin-rendszer (RAS) -gátlás ellenjavallata alapján egyértelmű, hogy választani kell az egyes RAS-gátló csoportok között. Azt is látni kell, hogy egyik irányelv sem preferálja az ACEi-ket vagy az ARB-ket egymással szemben, mivel hatékonyságuk és preventív hatásuk hasonló (1, 2, 4).

Az ARB-k alkalmazása a hatékonyság, a kevés mellékhatás és a jó tolerálhatóság miatt a beteg-együttműködés szempontjából is kiemelt jelentőségű.

A cardiovascularis rendszerre ható gyógyszerek 2012. december havi forgalma alapján a renin-angiotenzin-rendszer (RAS) -gátló készítmények részesedése 36,9% volt. Ez öt év alatt – 2007. decemberhez képest – duplázódást jelentett. Míg 2007-ben a kiváltott RAS-gátlók több mint

90%-át az ACEi-k tették ki, 2012-re ez az arány 75%-ra csökkent, értelemszerűen az ARB-k aránya pedig 10%-ról 25%-ra nőtt (5).

Receptszámra lefordítva, 2007 és 2015 decembere között a RAS-gátló készítményekből kiváltott receptek száma 22,7%-kal nőtt. A 2015. december hónapban kiváltott receptek száma alapján kalkulált, a cardiovascularis rendszerre ható gyógyszerek között a RAS-gátlók aránya 38,2% volt. Ez három év alatt 1,3%-os növekedést jelent. Ameddig a kiváltott RAS-gátlók között az ARB-k és ACEi-k megoszlási aránya 2007. decemberben 9,4 vs. 90,6% volt, addig ez az arány 2015 decemberében 27,3% vs. 72,7% volt. A kiváltott ARB-k arányában 17,9%-os növekedés látszik (6).

Jogosan merül(t) fel a kérdés, vajon:

1. Az alkalmazási előírat szerint a mindennapi gyakorlatban alkalmazott ARB-k mennyire bizonyulnak hatékonyak, biztonságosnak, és hogyan befolyásolják a metabolikus paramétereket?

2. Milyen a magyar orvosok attitűdje az egyedi gyógyszerválasztásban?

3. A szakirodalmi adatok mennyiben befolyásolják a magyar orvosok terápiaválasztását?

Ezekre a kérdésekre kereste a választ az ATTENTION vizsgálat: Using of ARB and sTāTin basEd iNdividualized Treatments in Hungarian patients In the light Of New CV prevention guidelines, azaz Személyre szabott ARB- és sztatinterápiák vizsgálata magyar betegeknél, az új hipertonia-irányelvek fényében háziorvosok, valamint szakorvosok körében. Jelen összefoglaló az ATTENTION vizsgálat ARB-ágának részletes eredményeit mutatja be.

A vizsgálat felépítése

A vizsgálat a felépítését tekintve egy prospektív adatgyűjtésen és adatelemzésen alapuló vizsgálat, amely során a vizsgálatba bevont orvosok által megadott, adatbázisból származó tényadatok elemzése történt. Az ARB-k közül a losartan, valszartan és telmizartan hatóanyagokat monoterápiában és hidroklorotiaziddal alkotott fix kombinációban (FDC) vizsgálták. A vizsgálati engedély kifejezetten a Portiron, Portiron HCT, Nortivan, Nortivan HCT, Tanydon és Tanydon HCT márkanéven forgalmazott készítményekre szólt.

A vizsgálatba olyan, 18–75 év közötti, primer hypertoniás – korábban már kezelt vagy frissen felfedezett – férfiak és nők kerültek beválasztásra, akiknek a vérnyomása a bevonáskor szisztolés >140 és/vagy diasztolés >90 Hgmm, vagy a használt antihipertenzív terápiát nem megfelelően tolerálták, emiatt kezelőorvosuk a vizsgálatban szereplő valamely gyógyszerre való váltás mellett döntött. A friss hipertonia diagnózisa akkor állítható fel, ha rendelői körülmények között, nyugalomban, három különböző alkalommal mérve, legalább egyhetes időközökkel, alkalmanként legalább kétszer mért értékek átlaga ≥ 140 Hgmm szisztolés és/vagy ≥ 90 Hgmm diasztolés érték.

1. táblázat. Az adatgyűjtésben résztvevők

Szakterület	Fő	Referált fő
Családorvos	746	11 291
Belgyógyász	42	748
Kardiológus	44	806
Nefrológus	1	20
Neurológus	5	91
Diabetológus	5	89
Egyéb	11	135
Összes	854	13 180

A vizsgálat során a beválasztási kritériumoknak megfelelő betegek kiválasztásra kerültek, majd a betegtájékoztató elolvasása, a beteg szóbeli tájékoztatása után a betegek a beleegyező nyilatkozatot aláírták. Ezt követően történt az előzményi adatok, rizikótényezők felmérése, az anamnézis felvétele, majd a fizikális vizsgálat. Ezután az orvos kitöltötte az adatlapot, ennek során a beteg által szedett egyéb gyógyszereket is rögzítették. Megtörtént a beteg részletes felvilágosítása az esetleges mellékhatásokról és az ilyenkor szükséges teendőkről. Az orvos megbeszélte a beteggel a gyógyszerelést, a kapcsolattartás módját, illetve a következő vizit időpontját.

A kontrollvizsgálatok az első, a hatodik és a tizenkettedik hónapban történtek. A vizsgálat időtartama 12 hónap volt. A kontrollvizsgálatoknál – az elért vérnyomás függvényében (rendelői és/vagy otthoni reggeli) – gyógyszerdózis-változtatás vagy másik, vizsgált ARB-re váltás történhetett, amelyet az adatlapon jelezni kellett. Amennyiben a beteg a továbbiakban egyik vizsgálatban szereplő gyógyszer sem szedte, a vizsgálatból kiesett.

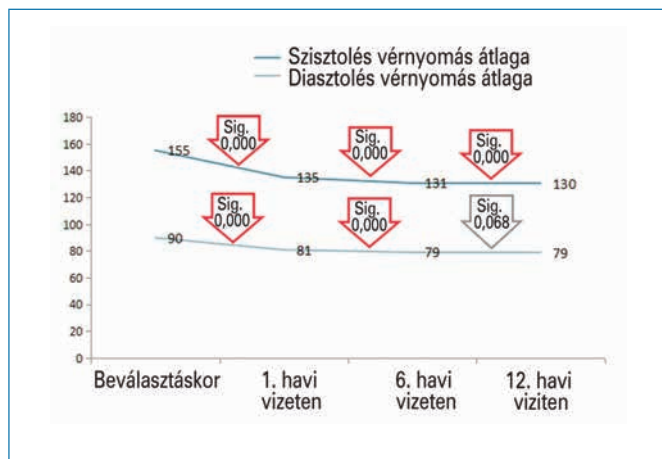
A kontrolladatlap minden pontját ki kellett tölteni. Azt is jelölni kellett, ha nem állt rendelkezésre adat. Az összes nemkívánatos eseményt (súlyos vagy nem súlyos egyaránt), amit a beteg spontán jelentett vagy a vizsgáló orvos kérdése alapján a beteg az orvos tudomására hozott, dokumentálni kellett a vizsgálat indítását követően minden egyes vizit során.

Az adatgyűjtés 2014. október 1. és 2015. december 31. között zajlott. Az adatgyűjtés a kijelölt családorvosi praxisokban és belgyógyászati, kardiológiai, nefrológiai, neurológiai, diabetológiai, illetve egyéb szakrendeléseken történt.

Eredmények

Az adatszolgáltatásban összesen 854 orvos vett részt, és összesen 13 180 beteg került bevonásra (1. táblázat). A 13 180 beteg között a férfiak aránya 48%, a nők 52%, az átlagéletkor 59 ± 11 év, az átlag-BMI 29 ± 5 kg/m².

A 13 180 beteg között a beválogatás időpontjában az összes cardiovascularis esemény/hypertonia célszervi szövődemény gyakorisága nem érte el a 20%-ot (balkamra-hypertrophia 9%, instabil angina 4%, tranziens ischaemiás



1. ábra. A vérnyomásértékek alakulása a vizsgálat során

attak [TIA] 3%, percutan coronariaintervenció 2%, stroke 2%, vesebetegség 2%, ST-elevációs infarktus 2%, perifériás érszűkület 2%, nem ST-elevációs infarktus 1%, coronariabypass-műtét 1%, perifériás érszűkület miatt korábban érműtéten átesett 1%). A társbetegségek megoszlása a beválogatás időpontjában 1–42% között mozgott (hyperlipidaemia 42%, 2-es típusú diabetes mellitus [2TDM] 16%, krónikus vesebetegség 2%, kórosan magas éhomi vércukor 2%, csökkent cukortolerancia 2%, 1-es típusú diabetes mellitus 1%).

A 13 180 beteg közül a hatodik és tizenkettedik hónapban is 10 707 betegnek volt jól kitöltve az adatlapja. A nem megfelelő indító terápiák kiszűrése után 10 603 beteg maradt, majd a megváltozott terápiák kiszűrése után 10 003 beteg. Azon esetek kiszűrése után, amikor hiányzott valamelyik vérnyomásérték vagy a beválasztáskor, vagy a 12. hónapban, összesen 9996 beteg maradt. A kiértékelésben az ő adataik vettek részt, az eredmények ennyi beteg adatainak a kiértékeléséből születtek.

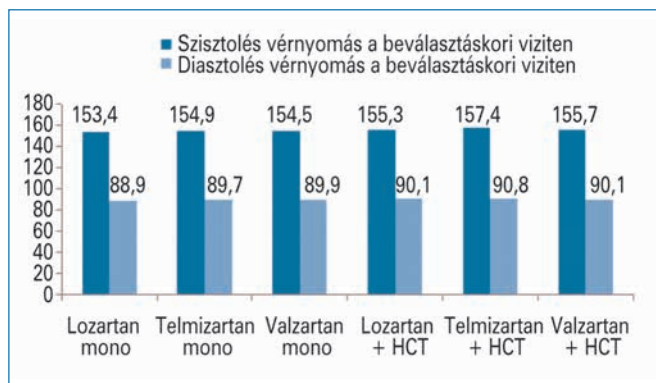
A bevont betegek 54,2%-a friss hypertoniás volt (férfi 57,2%, nő 51,3%). A bevont betegek 36,2%-a volt nem célvérnyomásértéken (férfi 33,9%, nő 38,2%).

A 9996 beteg 26%-ának volt 1-es vagy 2-es típusú cukorbetegsége, legkevesebb betegnek a telmizartan-monoterápiás csoportban (23%).

Az ARB-ágon mind a hat kezelési csoportban (a három monoterápiás és a három FDC) a 2,6 mmol/l feletti LDL-koleszterin-szintű betegek aránya 67–70% között mozgott. Az 1,8–2,6 mmol/l közötti LDL-koleszterin-szint 21–24% arányban fordult elő. A $\geq 1,8$ mmol/l LDL-koleszterin-szint gyakorisága a telmizartan- és a valzartan-monoterápiás csoportokban volt a legnagyobb (11%).

Az átlagos BMI 29–30 kg/m² volt, de ezen belül a monoterápiás csoportokban alacsonyabb volt (32–36 kg/m²), az FDC-csoportokban pedig magasabb (40–45 kg/m²). A monoterápiás és az FDC-csoportban is a telmizartannal kezelt betegek BMI-je volt a legalacsonyabb (32 és 40 kg/m²).

A glomerularis filtrációs ráta (GFR) a beválasztáskor 9996 beteg esetében 75–77 ml/min/1,73 m² között volt. A 60 ml/min/1,73 m² alatti GFR-szint a betegek kevesebb



2. ábra. A vérnyomásértékek a beválasztáskor az egyes kezelési csoportokban

mint tizedénél fordult elő, és ez az arány minden terápiás csoportban hasonló volt.

Mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás az első havi vizitre radikálisan csökkent. A hatodik havi vizitre való további csökkenés is statisztikailag szignifikáns, sőt a szisztolés vérnyomás a 12. havi vizitre még tovább csökkent (1. ábra).

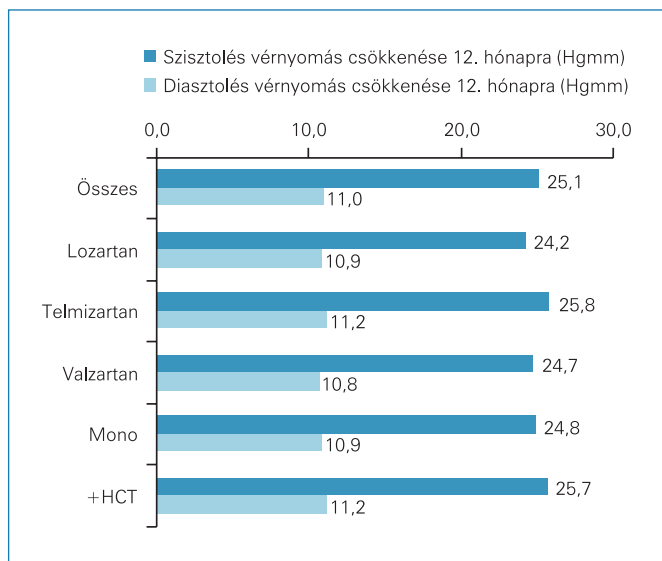
Az életkor tekintetében a monoterápiában részesülők között a lozartant kapók életkora volt a legmagasabb (60 év), míg a monoterápiá vs. FDC vonatkozásában a fix kombinációs kezelésben részesülők életkora magasabb volt (58 vs. 61 év). Fix kombinációs kezelést szignifikánsan magasabb arányban kaptak a már kezelt, de célérték el nem ért betegek (31 vs. 46%). A fix kombinációval kezelték kissé magasabb vérnyomással rendelkeztek már a vizsgálat indulásakor (154,5/89,5 Hgmm vs. 156,3/90,4 Hgmm).

A hatóanyagok vonatkozásában (monoterápiá és FDC együtt) a telmizartannal kezelték vérnyomása a bevonáskor 155,7/90,0 Hgmm, a valzartannal kezelték 155,0/89,9 Hgmm és a lozartannal kezelték 154,1/89,4 Hgmm volt. Csoportonként a bevonáskor mért vérnyomást a 2. ábra mutatja be.

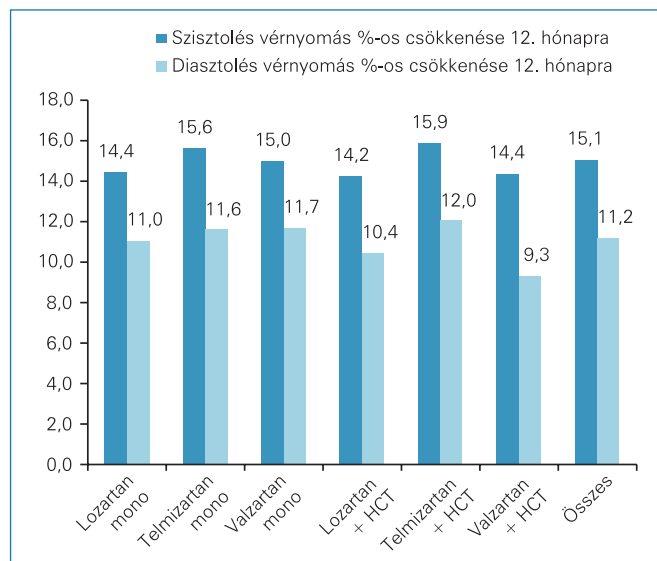
Társbetegségekkel és korábbi cardiovascularis eseményekkel terhelt esetekben gyakoribb a fix kombináció (hyperlipidaemia 45%, 2TDM 21%, balkamra-hypertrophia 12%, TIA 5%, instabil angina 4%). Több esetben az FDC gyakorisága 1–3% között mozgott.

Mindhárom hatóanyag tekintetében monoterápiára nagyobb arányban kerültek olyanok, akik soha nem dohányoztak.

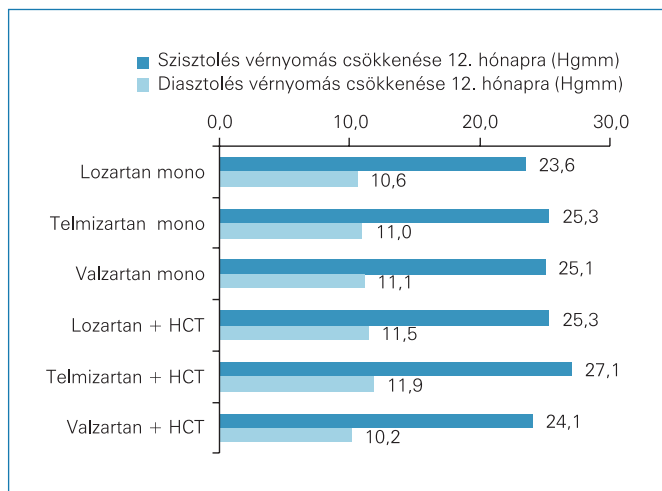
A három ARB közül ebben a vizsgálatban a telmizartan szignifikánsan hatékonyabb a szisztolés vérnyomás csökkentésében, mint a másik két hatóanyag (3. ábra). A hat kezelési csoport vonatkozásában, szisztolés vérnyomás csökkentésében a telmizartan FDC bizonyult itt a leghatékonyabb vérnyomáscsökkentőnek (4. ábra). Az elhízott betegek esetében is a telmizartan volt a leghatékonyabb, akár monoterápiában, akár FDC formában a szisztolés vérnyomás vonatkozásában. Monoterápiában a diasztolés vérnyomást a valzartan-terápiával szinte egyforma mértékben csökkentette (5. ábra). FDC formában a hyperlipidaemiások körében is a telmizartan csökkentette a leghatéko-



3. ábra. A telmizartan szignifikánsan hatékonyabb a szisztolés vérnyomás csökkentésében. Szisztolésvérnyomás-csökkenés: Mono vs. HCT nem szignifikáns. Hatóanyag szerint szignifikáns, páros összevetésben (Scheffe) szignifikáns: lozartan vs. telmizartan (Sig 0,001), telmizartan vs. valzartan + HCT (Sig 0,011). Diasztolésvérnyomás-csökkenés: Mono vs. HCT nem szignifikáns. Hatóanyag szerint nem szignifikáns



5. ábra. Az elhízott betegek esetében a telmizartan volt a leghatékonyabb HCT-vel vagy a nélkül. Szisztolésvérnyomás-csökkenés terápiás csoport szerint: egyik sem szignifikáns. Diasztolésvérnyomás-csökkenés terápiás csoport szerint: páros összevetésben (Scheffe) szignifikáns: telmizartan + HCT vs. valzartan + HCT (Sig 0,013), telmizartan mono vs. valzartan + HCT (Sig 0,027)



4. ábra. Összességében a telmizartan + hidroklorotiazid kombináció a leghatékonyabb. Szisztolésvérnyomás-csökkenés: páros összevetésben (Scheffe) szignifikáns: lozartan mono vs. telmizartan + HCT (Sig 0,000), telmizartan + HCT vs. valzartan + HCT (Sig 0,001). Diasztolésvérnyomás-csökkenés: páros összevetésben (Scheffe) szignifikáns: telmizartan + HCT vs. valzartan + HCT (Sig 0,007)

nyabban a szisztolés és a diasztolés vérnyomást (–25,3/–10,9 Hgmm), de monoterápiában és összességében a valzartan-monoterápia csökkentette legnagyobb mértékben a diasztolés vérnyomást (–11,1 Hgmm).

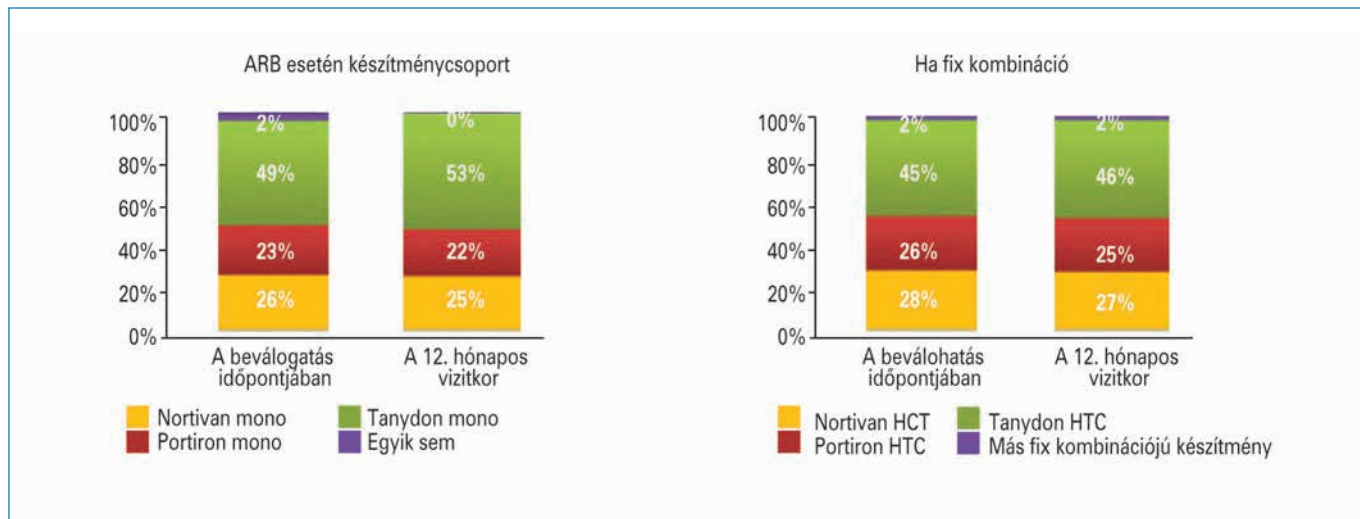
A cukorbeteg és a balkamra-hypertrophiások körében mind a három hatóanyag – mind monoterápiában, mind pedig FDC formában – egyformán hatékonyan csökkentette a vérnyomást.

A magas húgysavszint a vascularis simaizomsejtekben az intracellularis angiotenzin II emelkedésén keresztül potenciálja a vascularis remodelling kialakulását, így pedig vasoconstrictióra hajlamosít, ami emeli a perifériás rezisztenciát és a szisztémás vérnyomást. A három hatóanyag és hat kezelési csoport között a lozartan-monoterápiás kezelés eredményezte a legnagyobb mértékű húgysavszint-csökkenést (–27,3%). FDC formában a lozartan 23,2%-kal csökkentette a húgysavszintet, míg a többi kezelési csoportban ez az arány csak 6,7–16,2% között mozgott.

A HbA_{1c} átlaga az utánkövetés során a diabeteses csoportban 6,6%-ról 6,3%-ra csökkent az ARB-ágon. Nem diabetesesek között nem változott, 5,3–5,5% között – ami normáltartomány – mozgott. A HbA_{1c} mindhárom hatóanyag esetében csökkent, de már a beválasztáskor is a telmizartancsoportban volt a legalacsonyabb (8,4%), és a 12. havi viziten is így maradt (6,1%).

A beválogatást megelőzően a betegek 43%-a kapott ACEi-kezelést, a beválogatáskor 1% és a 12. havi vizit idején 0%. A 9996 beteg közül 1470 kapott lozartan-monoterápiát, 3342 beteg telmizartan-monoterápiát, 1802 beteg valzartan-monoterápiát, 903 beteg lozartan FDC terápiát, 1444 beteg telmizartan FDC terápiát és 1035 beteg valzartan FDC terápiát. A terápia készítmények szerinti alakulását az ARB + sztatin ágon együtt a 6. ábra mutatja.

A követett terápiát megvizsgálva a kiinduló szisztolés vérnyomás szerint, azt lehet megfigyelni, hogy magasabb induló szisztolés vérnyomás esetén tendenciaszerűen magasabb arányú az FDC-alkalmazás. A követett terápiát az orvos becsült életkora alapján (pecsétszám alapján, mert az orvosok életkora nem került rögzítésre) megvizsgálva az látszik, az orvos életkora szerinti kisebb eltérések nem mutatnak következetes mintázatot.



6. ábra. ARB-készítménycsoportok alakulása a vizsgálat során az ARB- és sztatínagon együtt

Nemkívánatos események

Összesen öt eseményt jelentettek a vizsgálat során (két férfi és három nő). Ezek közül csak egy volt összefüggésben az egyik vizsgálati készítménnyel, a telmizartannal, a többi négy nem! Abban az egy esetben *de novo* hypertonia miatt telmizartan FDC indult, majd a kontroll-laborokban GFR-csökkenés látszott (32,9, majd 29,4 ml/min/1,73 m²). A készítménnyel történő kezelést leállították és a beteget kivizsgálásra küldték kétoldali veseartéria-szűkület gyanúja miatt. Az események közül két nem súlyos volt, egy pedig súlyos, de ez sem a vizsgálati készítményekkel összefüggésben, és két esetben a súlyosság mértékét nem jelezték. A súlyos esemény egy korábbról ismert és kezelt, dilatatív cardiomyopathia talaján kialakult krónikus szívelégtelenség fatális progressziója volt. Az öt esemény közül hármat telmizartan szedése mellett jelentették, két esetben nem adták meg a hatóanyagot.

Összefoglalás

A vizsgálat értékeléseként megállapíthatjuk, hogy az első ARB-választás szignifikáns hatást gyakorol a további antihipertenzív terápiára. A losartan-, telmizartan- és valzartan-készítmények egyaránt alkalmasak a célvérnyomás elérésére. Szükség esetén az orvosok nem annyira a készítményt, mint inkább a dózist változtatják meg (emelik), vagy vízhajtó kiegészítést (rezisztensebb hypertonia, idősebb életkor) alkalmaznak. A fokozott inzulinrezisztenciával járó esetekben a telmizartan volt a leggyakrabban alkalmazott készítmény, kihasználva a peroxiszómaproliferátor-aktivált receptor- γ -agonista hatását a készítménynek. A vizsgálatban összességében is telmizartanpreferencia figyelhető meg. Azt is fontos kiemelni, hogy az orvosok gyógyszerválasztásában és módosítási szokásaiban igenis ott van és élesen kirajzolódik a cardiovascularis társaságok szakmai ajánlásait követő következetes döntési viselkedés.

A vizsgálatot a Richter Gedeon Nyrt. szponzorálta.

IRODALOM

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
2. MHT szakmai irányelv. 10. kiadás. Hypertonia és Nephrologia 2015;19(Suppl.1):1-38.
3. Lora CM, Sokolovsky AW, Touchette DR, et al. ACE inhibitor and ARB medication use among medicaid enrollees with diabetes. *Ethn Dis* 2013;23(2):189-95.
4. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertension* 2014;32:3-15.
5. Barna I, Gyurcsányi A. A legújabb tudományos bizonyítékok követése a RAS-gátló szerek mindennapi gyakorlatában a 2007 és 2012 közti Országos Egészséggépntár-adatok tükrében. *Hypertonia és Nephrologia* 2013;17(5-6):185-93.
6. Gyurcsányi A, Barna I. Áttekintés a cardiovascularis rendszerre ható készítmények felhasználásának változásáról az OEP gyógyszerforgalmi adatok alapján. *Hypertonia és Nephrologia* 2016;20(3):109-13.

TUDTA ÖN?

Új rizikókalkulátor a 2-es típusú diabetes felderítésére

KÉKES Ede

Magyar Hypertonia Társaság, Budapest

A 2-es típusú cukorbetegség korunk egyik legnagyobb népegészségügyi kihívása. 2010-ben 366 millió cukorbeteg élt a világon, az előrejelzések szerint 2030-ra 552 millió beteggel kell számolnunk (1).

A Magyar Diabetes Társaság 2014. évi irányelve (2) szerint hazánkban az ismert cukorbetegség gyakorisága 6,0-7,0%-ra becsülhető, azaz körülbelül hat-hét százezer lakos szenved cukorbetegségben. A betegek döntő (90% feletti) többsége 2-es típusú diabeteses. A

1. táblázat. A FINDRISK kérdezőtáblája

Jellemzők	Értékek	Pont	Pont2
Életkor (év)	< 45	0	
	45–54	2	
	55–64	3	
	> 65	4	
BMI (kg/m ²)	< 25	0	
	25–30	1	
	> 30	3	
Haskőrfogat (cm)	Férfi	Nő	
	< 94	< 80	0
	94–102	80–88	3
	> 102	> 88	4
Fizikai aktivitás	30 perc/nap	0	
	nem minden nap	1	
Zöldség-gyümölcs fogyasztás	minden nap	0	
	nem minden nap	1	
Hypertoniakezelés	nem	0	
	igen	1	
Volt-e valaha kóros vércukorszint	nem	0	
	igen	5	
Családban DM1T (DM2T)	nem	0	
	igen (távoli rokon)	3	
	igen (közvetlen)	5	

A diabetes kialakulásának kockázata az elkövetkezendő 10 évben

Kevesebb mint 7 pont	Alacsony (100 egyénből 1 lesz cukorbeteg)
7–11 pont	Enyhén fokozott (25 egyénből 1 lesz cukorbeteg)
12–14 pont	Mérsékelt fokozott (6 egyénből 1 lesz cukorbeteg)
15–20 pont	Kifejezetten fokozott (3 egyénből 1 lesz cukorbeteg)
Több mint 20 pont	Igen kifejezetten fokozott (2 egyénből 1 lesz cukorbeteg)

Magyar Hypertonia Regiszter adatai szerint a hazai hypertoniás betegek körében a 2-es típusú cukorbetegség előfordulási aránya 30%, és a kor előrehaladtával párhuzamosan, folyamatosan nő egészen 75 éves korig, igen gyakori mindkét nemben és a munkaképes lakosság körében (3, 4). A praediabetes előfordulását 12–15% közöttinek találtuk a 40–70 év közötti hypertoniás populációban (5). A prevalenciaadatok jelzik, hogy mennyire fontos idejében felderíteni a 2-es típusú diabetes mellitus várható megjelenésének veszélyét. A nemzetközi és a hazai irányelvek szerint a legegyszerűbb felderítési módszer a FINDRISK-teszt elvégzése (6–8). Lapunkban Kékes 2015-ben mutatta be a módszert, hiszen hypertoniás betegnél igen fontos az alkalmazása (6). A tesztkérdéseket az 1. táblázatban mutatjuk be. A kikérdezés során nyolc kérdést tettek fel: kor, a testsúly és a magasság alapján kiszámított BMI, haskörfogat, fizikai aktivitás, zöldség-gyümölcs fogyasztás, kezelt hypertonia, magas vércukorérték, cukorbetegség a családban.

A teszt validálása során bizonyítást nyert, hogy nemcsak a 2-es típusú diabetes (DM2T), hanem a praediabetes és a metabolikus szindróma kockázatának a felmérésére is alkalmas (9–11).

2002 és 2010 között számos kockázati becslést dolgoztak ki a világ különböző országaiban Európától Ausztráliáig. Ezeket később összegezzük, a nemzetközi értékelés során. Most az európai, angol modellt mutatjuk be, amelyet a mai napig folyamatosan fejlesztettek és bővítettek,

2. táblázat. QDScore kalkulátor kérdései pontozásos módszerrel

Kérdések	Válasz 1	Válasz 2-3
Kor éveiben (25–84)		
Nem	férfi	nő
Dohányzás	soha	volt
Dohányzás	kis < 10 c.	10 és 19 / >20
Családban (közvetlen) diabetes	igen	nem
Saját előzmény: angina, AML, stroke, TIA	igen	nem
Kezelt hypertonia	igen	nem
Szed szteroidot (rendszeresen)?	igen	nem
Magasság (cm)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Testsúly (kg)	<input type="text"/>	<input type="text"/>

3. táblázat. Az eddig legmegbízhatóbbnak tartott, 2-es típusú diabetes mellitus 10 éven belüli megjelenési kockázatát becslő módszerek. (A közlemény megjelenési éve utáni szám a referenciajelölés)

Vizsgálat, szerző, év	Vizsgált kockázati tényezők
ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), Németország, Schmidt, 2005 (16)	Kor, faj, haskőrfogat, testmagasság, SBP, diabetes a családban, éhomi vércukor, triglicerid, HDL-koleszterin
Ausdrisk, Ausztrália, Chen, 2010 (17)	Kor, nem, faj, diabetes a családban, kóros vércukorszint, kezelt hypertonia, dohányzás, fizikai inaktivitás, haskőrfogat
Cambridge risk score, Egyesült Királyság, Rahman, 2008 (18)	Kor, nem, szteroidszedés, kezelt hypertonia, diabetes a családban, BMI, dohányzás
FINDRISC, Finnország, Lindstrom, 2003 (19)	Kor, BMI, haskőrfogat, kezelt hypertonia, kórelőzmény, kóros éhomi vércukor, fizikai inaktivitás, gyümölcs-zöldség napi fogyasztása
Framingham Offspring Study, Amerikai Egyesült Államok, Wilson, 2007 (20)	Éhomi vércukor, BMI, HDL-koleszterin, diabetes a családban, trigliceridszint, vérnyomás
San Antonio risk score, klinikai modell, Amerikai Egyesült Államok, Stern, 2002 (21)	Kor, nem, faj, éhomi vércukor, szisztolés vérnyomás, HDL-koleszterin, BMI, diabetes a közvetlen családban (elsőfokú rokonság)
QDScore, Egyesült Királyság, Hippisley Cox, 2009 (22)	Kor, nem, faj, BMI, dohányzás, diabetes a családban, kezelt hypertonia, cardiovascularis betegség, kortikoszteroidok szedése

BMI = testtömegindex; SBP = szisztolés vérnyomás.

és ez azt bizonyítja, hogy a magasabb szintű elméleti ismeretek birtokában mindig érdemes egy adott módszert továbbfejleszteni. A módszer első állomását 2009-ben mutatták be a DM2T 10 éves várható megjelenési kockázatának meghatározására Angliában és Walesben, amit QDScore-nak neveztek el (12). Ebben a munkában a derivációs csoportban 2 540 753 egyén szerepelt (25–79 év közöttiek), akiknél a megfigyelési idő alatt 78 081 DM2T igazolódott. A validációs csoportban 1 232 832 egyén volt, akiknél 37 535 diabetes alakult ki. A QDScore az első olyan 10 éves, a 2-es típusú diabetes megjelenési kockázatának becslési algoritmus, amelyet nagy létszámú prospektív kohorszvizsgálat alapján készítettek el. Ez csak kikérdezésen alapult, nem használtak laboratóriumi méréseket. A becslési modell algoritmusát a UK National Health Service fejlesztette sok ezer, az alapellátásban dolgozó orvos adatbázisának felhasználásával. A NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) ajánlása (13) szerint elsősorban az alapellátásban dolgozó orvosoknak és betegeknek javasolják, hiszen az okostelefonok segítségével egy újszerű orvos-beteg együttműködés része lehet. Egyszerűen alkalmazható mint webkalkulátor. (Elérhető: www.qdscore.org.) A 2. táblázatban bemutatjuk a kifejlesztett kockázati kérdőívet.

Az eredményt százalékban adja meg, tehát a 10 éven belüli 2-es típusú diabetes megjelenési valószínűségét. A 0–9,9% közötti érték alacsony kockázatot, a 10–19,9% közepes kockázatot, míg a 20% feletti nagy kockázatot jelent (14).

2011-ben értékelték az eddig közölt DM2T 10 éves megjelenési kockázattal foglalkozó modelleket (15) és a világ minden táján alkalmazott diabeteskockázati „score”-t. Hét pontrendszert emeltek ki, amelyek megbízhatósága nagy volt az AUROC (area under receiver operating characteristic curve) -index (0,789 vagy nagyobb volt) alapján. A hét módszer összesítését a 3. táblázatban mutatjuk be.

2017-ben a QDScore legmodernebb, bővített formáját készítették el Angliában, és a validálás során más nemzeteknél is vizsgálták hasznossági értékét. Ez a QDiabetes-

4. táblázat. QDiabetes-2018 teszt

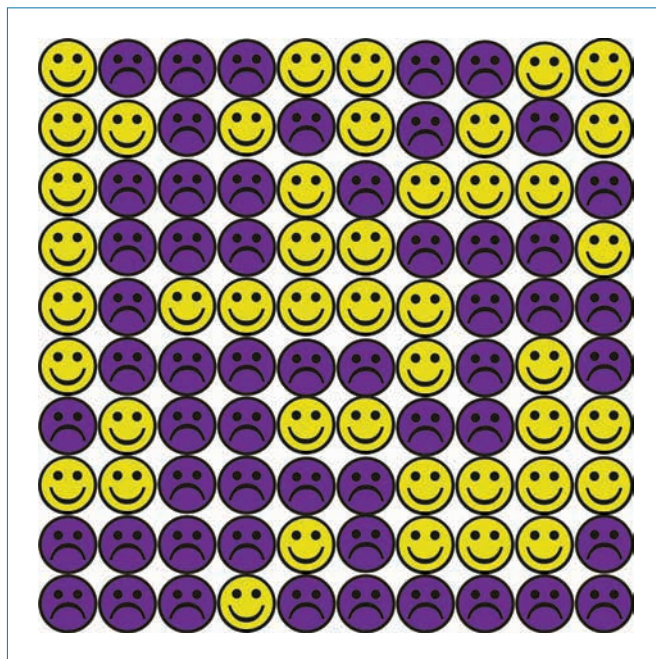
Jellemzők	Válasz1	Válasz2-3
Kor (25–84)		
Nem	férfi	nő
Dohányzás	soha	volt
Dohányzás	kis <10 c. 10 és 19 / >20	
Családban (közvetlen) diabetes	igen	nem
Saját előzmény: angina, AML, stroke, TIA?	igen	nem
Van kezelt hypertonia?	igen	nem
Tanulási nehézség?	igen	nem
Depresszió	igen	nem
Szed szteroidot?	igen	nem
Szed sztatint?	igen	nem
Antipszichotikumot?	igen	nem
Csak nőknél		
Van ovariumcysta?	igen	nem
Terhesség alatt DM?	igen	nem
Éhomi vércukor (mmol/l)	<input type="text"/>	
HbA _{1c} (mmol/l)	<input type="text"/>	
Magasság (cm)	<input type="text"/>	
Testsúly (kg)	<input type="text"/>	

2018. A kalkulátor szabadon letölthető (qdiabetes.org/2018). A tesztet a 4. táblázatban mutatjuk be.

Az eredményt százalékban kapjuk meg, ami azt jelenti, mennyi a valószínűsége, hogy az elkövetkező 10 évben 2-es típusú diabetes jelenik meg az adott egyénnél. Ha például egy 48 éves nőről van szó, aki régebben dohányzott, kezelt hypertóniája van, sztatint szed, terhesség alatt volt vércukor-emelkedése, most az éhomi vércukra 6,1 mmol/l, 170 cm magas és a súlya 82 kg, akkor 54% a valószínűsége

annak, hogy az elkövetkező 10 évben diabetes fog nála kialakulni. Közlük a BMI-értéket is = 28,37 kg/m². A szemléletesség kedvéért még egy ábrát is mutatunk (1. ábra).

A módszer adatbázisát Angliában 1457 háziorvos rutin-szerűen elvégzett vizsgálati adataiból nyerték. 11,5 millió 25–84 év közötti férfi és nő adatait használták fel, akik az indításkor nem szenvedtek 2-es típusú diabetesben. A derivációs kohorszban 8,87 millió, a validációs kohorszban 2,63 millió személy szerepelt. Cox proporcionális kockázati modellt (hazard ratio) használtak a derivációs fázisban a kockázati becslés alapját szolgáló egyenlet elkészítéséhez 10 éves megfigyelés alapján. Az eredeti QDScore-ban használt rizikófaktorok (kor, faj, nem, BMI, dohányzás, DM familiáris előfordulása, cardiovascularis betegség, kezelt hypertonia, kortikoszteroidok használata) mellett új elemeket is alkalmaztak: antipszichotikumok, sztatinok szedése, szkizofrénia előfordulása, tanulási képességben fogyatékoság, gestációs diabetes, polycystásóvarium-szindróma. Mérték az éhomi vércukor- és/vagy a HbA_{1c}-értéket is. Az elsődleges végpont a DM2T megjelenése a családorvosi praxisoknál. A derivációs fázisban 178 314 2-es típusú diabetest regisztráltak, a validációs fázisban 62 326-ot. Három modellt használtak az értékelés során, a csak kikérdezést magába foglalót, az éhomi vércukrot vagy a HbA_{1c}-t tartalmazót. A nyert érték az abszolút kockázatot mutatja, és az éhomi vércukorszintet magában foglaló modell a legjobb diszkriminációt és a legmagasabb érzé-



1. ábra. A teszt eredménye 54% = azaz 100 egyén esetében 54-nél nagy valószínűséggel DM2T jelenik meg a következő 10 évben

kenységet adja. Mindezek alapján a klinikai és tudományos feldolgozás számára az új módszer igen hasznos.

Használja ön is!

IRODALOM

1. Szegedi J, Kiss I. Hypertonia és diabetes mellitus. *Hypertonia és Nephrologia* 2013;17:53-8.
2. A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása felnőttkorban. A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve, 2014. (szerk. Jermendy Gy.)
3. Szegedi J, Kékes E, Sonkodi S, Kiss I. A hypertonia epidemiológiája Magyarországon. *Hypertonia és Nephrologia* 2014;18(5-6):134-43.
4. Kékes E, Schanberg Zs, Pál L, de Châtel R, Farsang Cs, Kiss I. Az MHT „Éljen 140/90 Hgmm alatt” program eredményei – metabolikus rizikó a hazai hypertoniás populációban. *Metabolizmus* 2006;4(4):260-6.
5. Kékes E, Pál L, Schanberg Zs, Kiss I. A praediabeteses hypertoniás betegek kezelésének speciális kérdései. Éljen 140/90 Hgmm alatt! Hatékony vérnyomáscsökkentés a beteg együttműködés segítségével. Kiss I és Kékes E (szerk.). Budapest: Literatura Medica Kiadó; pp. 251-259.
6. Kékes E. FINDRISC kérdőív: a 2-es típusú cukorbetegség megjelenési kockázatának felmérésére alkalmas egyszerű módszer. *Hypertonia & Nephrologia* 2015;19:219-21.
7. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;26:725-31.
8. Schwarz PE, Schwarz J, Schuppen A, Bornstein SR, Schulze J. Development of a diabetes prevention management program for clinical practice. *Public Health Rep* 2007;122:258-63.
9. Janghorbani M, Adineh H, Amini M. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) as a screening tool for the metabolic syndrome. *Rev Diabet Stud* 2013;10:283-92.
10. Li J, Bergmann A, Reimann M, Bornstein SR, Schwarz PE. A more simplified Finnish diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed type 2 diabetes in a German population with a family history of the metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2009;41:98-103.
11. Witte DR, Shipley MJ, Marmot MG, Brunner EJ. Performance of existing risk scores in screening for undiagnosed diabetes: an external validation study. *Diabetic Med* 2010.
12. Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, et al. Predicting risk of type 2 diabetes in England and Wales: prospective derivation and validation of QDScore. *BMJ* 2009;338:b880.
13. NICE Public health guideline. Type 2 diabetes prevention in people at high risk. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph38>
14. Mathur R, Noble D, Smith D, et al. Quantifying the risk of type 2 diabetes in east London using the QDScore: a cross-sectional analysis. *Br J Gen Pract* 2012;62(603):e663-70.
15. Noble D, Mathur R, Dent T, et al. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review. *BMJ* 2011;343:d7163.
16. Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, Pankow JS, Ballantyne CM, Golden SH, et al. Identifying individuals at high risk for diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005;28:2013-8.
17. Chen L, Magliano DJ, Balkau B, Colagiuri S, Zimmet PZ, Tonkin AM, et al. AUSDRISK: an Australian type 2 diabetes risk assessment tool based on demographic, lifestyle and simple anthropometric measures. *Med J Aust* 2010;192:197-202.
18. Nichols GA, Brown JB. Validating the Framingham Offspring Study equations for predicting incident diabetes mellitus. *Am J Manag Care* 2008;14:574-80.
19. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;26:725-31.
20. Wilson PW, Meigs JB, Sullivan L, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB. Prediction of incident diabetes mellitus in middle-aged adults: the Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med* 2007;167:1068-74.
21. Stern MP, Williams K, Haffner SM. Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? *Ann Intern Med* 2002;136:575-81.
22. Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of QDiabetes-2018 risk prediction algorithm to estimate future risk of type 2 diabetes: cohort study. *BMJ* 2017;359:j5019.

EGÉSZSÉGES ÉLET

Alkohol és egészség

A mértékletes, kulturált körülmények között történő alkoholfogyasztás ma a társadalmi kapcsolatok építésének és fenntartásának, az egyén kikapcsolódásának az elfogadott formája. A kardiológusok között általános a vélemény, hogy főleg az atherosclerosissal kapcsolatos betegségek, a coronariabetegség, az ischaemiás agyi történések, de még a perifériás érőrbetegségek esetében is a kismértékű vagy mérsékelt alkoholfogyasztásnak preventív hatása van, magas vérnyomás esetén szintén megengedhetőnek tartják az ilyen fokú alkoholfogyasztást. Mindezek figyelembevételével érdemes részletesebben elemezni az alkoholnak a cardiovascularis egészségre és a teljes szervezet egészére kifejtett hatását.

Nem célja a cikknek az alkoholaddikcióval, az alkoholizmussal kapcsolatos kérdéseknek a tárgyalása.

Ugyancsak nem kívánunk foglalkozni az alkohol hatásának részletes biokémiai és patofiziológiai szempontjaival.

Alapvetések

Az Egészségügyi Világszervezet állásfoglalása szerint: „A legálisan hozzáférhető, addikciót okozó szerek közül a dohánytermékek mellett az alkohol az, amelynek túlzott fogyasztása a legjelentősebb problémákat okozza mind egyéni, mind pedig társadalmi szinten.” Ebből szokták azt a következtetést levonni, hogy a kismértékű vagy a mérsékelt alkoholfogyasztás nem jelenthet problémát az ember egészsége szempontjából.

Az alkoholfogyasztás mértéke

Az egyes összehasonlításokhoz az elfogyasztott alkohol mennyiségét az abszolút etil-alkohol-tömegben (grammban) kell megadni. Gyakori, hogy úgynevezett italegységet adnak meg, ami az egyes országokban eltérő tisztaalkohol-mennyiséget jelent: Egy standard italmennyiség az Egészségügyi Világszervezet szerint 10 g, az Amerikai Egyesült Államokban 14 g, az Egyesült Királyságban 8 g alkoholt jelent. Figyelembe kell venni, hogy az egyes italok alkoholtartalmát volumenszázalékban adják meg, az alkohol sűrűsége 1 ml = 0,79 (kerekítve: 0,8) g. Következésképpen, a standard italnak a grammban kifejezett alkoholtartalma = italmennyiség × töménység × 0,8. Az Egészségügyi Világszervezet szerinti standard italmennyiség (10 g tiszta alkohol): 140 ml 12%-os vagy 90 ml 18%-os bor, egy doboz (330 ml) 5%-os sör, 40 ml 40%-os tömény ital vagy 70 ml 25%-os likőr. A 2014. évi Európai Lakossági Egészségfelmérésben Magyarországon egy italegység egy korsó sörnek, 2 dl bornak vagy 0,5 dl röviditalnak felelt meg, és 1 dl sör 0,2 italnak, 1 dl bor 0,5 italnak és 0,1 dl rövidital 0,2 italnak számított. Külön meg kell említeni az alkoholegységet: a máj óránként testsúlykilogrammonként körülbelül 100 mg alkoholt képes metabolizálni, ami egy 80 kg-os ember esetében 8 g-ot jelent. Ezért 1 alkoholegység 8 g alkoholnak felel meg. Ezt az alkoholegységet az elfogyasztott alkohol hatása várható lecsengésének a kiszámításakor, valamint a mezőgazdaságban, főleg a borászatban használják.

Az Egészségügyi Világszervezet szerint az elfogyasztható napi alkoholmennyiség két ital, feltéve, ha hetente legalább két alkoholmentes nap van.

Kis mennyiségű alkoholfogyasztásról hetente legfeljebb három ital, mérsékelt alkoholfogyasztásról nők esetében heti legfeljebb hét ital, férfiak esetében legfeljebb 14 ital esetében beszélünk, nagyivónak az ennél nagyobb mennyiséget fogyasztó személyeket nevezzük. Külön meg kell említeni az alkalmoszerűen nagy mennyiségű alkoholt, hat vagy több italt elfogyasztókat, a rohamivókat („binge drinking”).

A tanulmányok nehézségei

Az alkoholfogyasztásnak az egészségre gyakorolt hatását vizsgáló tanulmányok nehézségei a következők:

- az alkoholfogyasztás pontos meghatározása (önbevalláson alapszik);
- a kontrollcsoport kiválasztása;
- a befolyásoló tényezők meghatározása (nem, életkor, étrend, iskolázottság, életszínvonal, szociális és gazdasági helyzet, viselkedési szokások, vallás stb.);
- az alkoholfogyasztásnak az egészségi állapotra gyakorolt hatását vizsgáló tanulmányok túlnyomó része vagy prospektív epidemiológiai vizsgálat, vagy prospektív lakossági vizsgálat. (Etikai és módszertani megfontolásokból nem lehet placebokontrollos, kettős vak, véletlenszerű betegbesorolásos tanulmányokat végezni, ezért nehéz bizonyítani az ok-okozati összefüggéseket.)

Az alkoholfogyasztás és a cardiovascularis egészség

Elsődleges megelőzés

Az alkoholnak az egészségre gyakorolt hatása függ az elfogyasztott mennyiségtől, az ivás gyakoriságától és formájától. A megfigyeléses tanulmányok rendszeresen arról számolnak be, hogy a kis vagy mérsékelt alkoholfogyasztás csökkenti a cardiovascularis betegségek kockázatát az absztinens személyekkel és a nagy mennyiséget fogyasztókkal összehasonlítva. Egy egymillió személy adatait összesítő metaanalízis szerint a kis vagy mérsékelt fokú alkoholfogyasztás szignifikáns mértékben csök-

kentette a teljes halálozást. Nőkben a maximális védőhatás napi 0,5-1 ital elfogyasztása esetén volt kimutatható (18%-os csökkenés, 95%-os konfidenciaintervallum [CI]: 13–22%), férfiakban a maximális mértékű kedvező hatás naponta egy-két ital esetén volt észlelhető (a teljes mortalitás csökkenése 17% [95%-os CI: 15–19%] volt). Ugyanakkor, ha a nők több mint 2,5 italt, a férfiak több mint 4 italt fogyasztottak naponta, az a halálozást a dózis mennyiségével arányosan növelte. Egy másik nagy, 245 000 amerikai felnőtt személyt bevonó tanulmányban mind a kismértékű, mind a mérsékelt fokú alkoholfogyasztás csökkentette a cardiovascularis eredetű halálozást a nagyivókkal és az absztinens személyekkel összehasonlítva. Egy 2017-ben megjelent közlemény 333 247 személy 8,2 éves mediánértékű követésének az eredményeiről számol be: az absztinens személyekkel összehasonlítva a teljes halálozást a kismértékű alkoholfogyasztás 21%-kal, a közepes mértékű alkoholfogyasztás 22%-kal csökkenti, a nagyivászat 11%-kal növeli; a cardiovascularis mortalitást a kismértékű alkoholfogyasztás 26%-kal, a mérsékelt alkoholfogyasztás 29%-kal csökkenti, a nagyivászat nem befolyásolja; a szívbetegségekkel kapcsolatos halálozást a kismértékű alkoholfogyasztás 25%-kal, a mérsékelt alkoholfogyasztás 29%-kal csökkenti, a nagyivászat nem befolyásolja; a cerebrovascularis betegségek okozta mortalitást a kis mennyiségű alkoholfogyasztás 28%-kal, a közepes mennyiség 32%-kal csökkenti, a nagyivászat nem befolyásolja. A rendszeres mérsékelt fokú alkoholfogyasztás kockázat-haszon aránya a legkedvezőbb a közép- és időskorú személyekben, nőkben kifejezettebb, mint férfiakban. Észak-Amerikában és Európában végzett nyolc prospektív tanulmány egyesített elemzése (192 067 nő, 74 919 férfi) szerint az alkoholfogyasztás és a coronariabetegséggel kapcsolatos események között fordított összefüggés áll fenn. Egy 25–29 éves, egészséges felnőtt személyeken végzett vizsgálatban a carotis intima-media vastagsága az alkoholfogyasztással arányosan nőtt. Fontos azt is megemlíteni, hogy fiataloknál egyrészt a coronariabetegség kockázata sokkal kisebb, ezért az alkohol preventív hatása nem tud érvényesülni, másrészt a gyakoribb nagyivászat vagy a rohamzerű alkoholfogyasztás a balesetekkel, az erőszakkal, a túladagolással kapcsolatos halálozást nagymértékben növeli, amelyek miatt az alkoholfogyasztás a teljes halálozást növeli.

A kismértékű vagy mérsékelt alkoholfogyasztásnak a coronariabetegséget megelőző hatása kis kockázatú személyek esetében is igaz.

Fontos megjegyezni, hogy a kismértékű és a mérsékelt alkoholfogyasztás elsődleges megelőző hatása nem minden embercsoportra érvényes, Indiában egyáltalán nem tudták kimutatni. Nincsenek arra vonatkozó hazai adatok, hogy az Indiából elszármazott, ma is viszonylag zárt közösségben élő roma lakosságban hogyan érvényesül ez a hatás. A mérsékelt alkoholfogyasztás preventív hatása csak a gazdaságilag jól, de legalább közepesen fejlett országokra igaz, a szegény országokra nem. A társadalmon belül is nagy különbségek mutathatók ki az alkohol megelőző hatása és a jövedelmi, gazdasági-szociális viszonyok összefüggésében.

Másodlagos megelőzés

A kis és mérsékelt mennyiségű alkohol fogyasztása a már bizonyítottan cardiovascularis betegségben szenvedő személyek kilátásait is javítja. Egy nyolc prospektív tanulmányt összefoglaló metaanalízis (16 351 páciens) szerint a cardiovascularis betegségben szenvedőkön az alkoholfogyasztás és a preventív hatás között a közismert J alakú összefüggés állt fenn, a maximális védőhatás napi 26 g alkohol (körülbelül két ital) elfogyasztása esetén volt kimutatható. A korábban myocardialis infarktuson átesett betegekben is fennáll a J alakú összefüggés az alkoholfogyasztás és a nemkívánatos események, valamint a halálozás között. Az egyesült államokbeli 45 kórház betegei átlagosan 3,8 éves követésének az eredményei szerint a posztinfarktusos mortalitás kisebb volt az infarktust megelőzően alkoholt fogyasztók között, mint az absztinensek között. A kis-mérsékelt fokú alkoholfogyasztás a coronariaáthidaló graftok atherosclerosisának a progresszióját is csökkenti, az alsó végtagi verőérbetegség és szövődményeinek kisebb kockázatával jár.

Az alkohol védőhatása

A kis és mérsékelt fokú alkoholfogyasztás védőhatásában feltételezhetően szerepet játszó tényezők:

- a lipidprofil javítása:
 - HDL-koleszterin növelése,
 - LDL-koleszterin oxidációjának a csökkentése;
- a gyulladás csökkentése:
 - a fehérvérsejtek és a sejtfelszíni adhéziós molekulák kölcsönhatásának a csökkentése,
 - a C-reaktív protein csökkentése;
- az endothelfunkció javítása:
 - a nitrogén-monoxid felszabadulásának a növelése;
- antikoaguláns hatás:
 - csökken a trombocyták aggregációja,
 - fokozódik a fibrinolízis;
- a sejtek glükózfelvételének a növelése:
 - az inzulinközvetített glükózfelvétel fokozása.

Fontos megjegyezni, hogy nagy mennyiségű alkohol fogyasztása esetén vagy rohamiváskor ezek a folyamatok ellentétes irányúak lehetnek, ami növelheti a cardiovascularis események kockázatát!

Alkohol és ritmuszavarok

Negyven évvel ezelőtt jelent meg az első közlemény a „holiday heart”-ről, az ünneplés idején fogyasztott nagy mennyiségű alkohol okozta pitvarfibrillációról. Kétségtelen, hogy a nagy mennyiségű alkohol fogyasztása mind rövid, mind hosszú távon ritmuszavart okozhat. A Copenhagen City Heart Studyban a heti 35 ital nagymértékben növelte a pitvarfibrilláció kockázatát férfiakban. A napi egy ital jelentette a „biztonságos” mértéket, ami felett minden további ital elfogyasztása 10%-kal növeli a pitvarfibrilláció halmozott kockázatát. Egy, az amerikai adatokat összefoglaló metaanalízisben ugyanerre a következtetésre jutottak. Egy 2017-ben megjelent olaszországi

közleményben nem találtak összefüggést az elfogyasztott alkohol mennyisége és a pitvarfibrilláció kockázata között. A látszólagos ellentmondásnak az egyik magyarázata az lehet, hogy Olaszországban főleg bort fogyasztanak, a skandináv országokban és az Egyesült Államokban elsősorban tömény italokat és sört.

A túlzott mértékű alkoholfogyasztás – akár a rohamivás, akár a nagy mennyiségű alkohol tartós fogyasztása – kamrai ritmuszavarokat válthat ki, de akár hirtelen halált is okozhat. A túlzott mértékű alkoholfogyasztás proarrhythmias hatását egyrészt a QT-tartam meghosszabbítása, másrészt a pitvari refrakter periódus megrövidítése okozhatja. Heveny alkoholmérgezésben és alkoholmegvonáskor gyakori a hypomagnesaemia és a hypokalaemia. Az alkoholmegvonás növeli a szimpatikus aktivitást, csökkenti a szívfrekvencia-variabilitást, a baroreflex-érzékenységet, amelyek hozzájárulhatnak a ritmuszavarok kialakulásához.

Alkohol és szívelégtelenség

Egyes irodalmi adatok alapján a kis és a mérsékelt fokú alkoholfogyasztás csökkentheti a szívelégtelenség kockázatát. Egy korábbi, franciaországi metaanalízis és egy, a közelmúltban megjelent olaszországi követéses vizsgálat eredményei szerint az absztinenciával összehasonlítva napi egy–négy ital elfogyasztása csökkentheti a szívelégtelenség kockázatát, napi 20 g alkohol fogyasztása esetén a legkisebb a kockázat (22%-os csökkenés). Fontos megjegyezni, hogy Franciaországban és Olaszországban főleg bort fogyasztanak, ezért eltérő eredmények lehetnek azokban az országokban, ahol elsősorban sört vagy tömény italt isznak.

Az etil-alkohol nagyobb adagban kardiotoxikus szer. A nagy mennyiségű alkohol rendszeres fogyasztása alkoholos cardiomyopathiát okozhat, ami a nem ischaemiás eredetű, dilatált cardiomyopathiáknak közel egyharmadát teheti ki. Naponta több mint 90 g alkohol fogyasztása öt éven keresztül az alkoholos cardiomyopathia kockázatát nagymértékben fokozza. Teljes absztinencia hiányában az alkoholos cardiomyopathia négyéves mortalitása 50%, ezért a tartósan nagyivók halálának az egyik fő oka. Az alkohol teljes elhagyása és a szívelégtelenség korszerű kezelése drámai mértékben javíthatja a szív funkcióját és a prognózist.

Alkohol és magas vérnyomás

Az alkohol rendszeres fogyasztása dózisfüggő módon növeli a vérnyomást. A tartós nagyivászat a hypertóniának az egyik leggyakoribb reverzibilis oka. A túlzott mértékű alkoholfogyasztás a tartósan magas vérnyomás 16%-áért lehet felelős. Napi két italnál többnek az elfogyasztása növeli a magas vérnyomás kockázatát. Minden további ital a vérnyomást körülbelül 1,5 Hgmm-rel emeli. Kettő–négy hetes absztinencia esetén az alkoholfogyasztással kapcsolatos hypertonia általában megszűnik. Egy metaanalízis eredménye szerint a napi 50 g alkohol 1,7-szeresre, napi 100 g alkohol 2,5-szeresre növeli a magas vérnyomás koc-

kázatát. Amerikai adatok szerint hetente több mint 14 ital (mintegy 200 g; az Amerikai Egyesült Államokban egy ital 14 g alkoholt tartalmaz) a magas vérnyomásnak független kockázati tényezője, a vérnyomásemelő hatás a fekete bőrű és az ázsiai emberek között még jelentősebb. (Korábban már említettük a hazai roma lakosságra vonatkozó részletes adatok hiányát.) A Women's Health Studyban 28 848 nőt követtek 11 évig, a Physicians' Health Studyban 13 455 férfit 22 évig. Nőkben az alkoholfogyasztás és a vérnyomás között J alakú, férfiakban lineáris összefüggést figyeltek meg. A nők között napi négy vagy több ital esetén növekedett meg a hypertonia kockázata, a férfiak között már egy ital is a magas vérnyomás rizikófaktorának bizonyult. Mediterrán népességben a sör és a tömény ital növelte a hypertonia kockázatát, bor esetében ezt nem tapasztalták. A vörösbor enyhe mértékben emelte a brachialis vérnyomást, a centrális vérnyomást azonban csökkentette. A vérnyomás-emelkedés elmaradásában annak is szerepe lehet, hogy a mediterrán országokban a bort az étkezésekkel összekapcsolva fogyasztják, ami nagyrészt ellensúlyozza a bor alkoholtartalmának vérnyomást emelő hatását. A rohamivás gyakran okoz hypertóniát, amiben szerepe lehet annak, hogy a nagy mennyiségű alkohol rövid idő alatt történő elfogyasztása növeli az artériafal merevségét.

Alkohol és szélütés

A nagyivászat és a krónikus alkoholizmus a szélütésnek független, jelentős kockázati tényezői.

A legtöbb tanulmányban az alkoholfogyasztás és az ischaemiás eredetű szélütés között J alakú összefüggést mutattak ki, a kis és a mérsékelt fokú alkoholfogyasztás csökkenti, a nagyivászat növeli a szélütés rizikóját.

A rohamivászat főleg a vérzéses szélütés kockázatát növeli.

A szélütés kezelését tárgyaló szakmai irányelvek az ischaemiás szélütést vagy átmeneti agyi keringési zavart átvészelt nagyivók számára az alkoholfogyasztás elhagyását vagy „ésszerű mértékre csökkentését” javasolják, ami férfiaknál maximum napi kettő, nőknél napi egy ital fogyasztását jelenti.

Alkohol és diabetes mellitus

Az irodalmi adatok egyöntetűek abban, hogy a kis vagy mérsékelt alkoholfogyasztás jelentős mértékben, 30-40%-kal csökkenti a 2-es típusú diabetes mellitus kockázatát. A Physicians' Health Studyban a 12 éves követési idő alatt a kis vagy mérsékelt fokú alkoholfogyasztás csökkentette a diabetes mellitus rizikóját. Ez a védőhatás megszűnt napi több mint négy ital fogyasztása esetén. Az általános népességhez hasonlóan, a legfeljebb mérsékelt alkoholfogyasztásnak a coronariabetegséggel szembeni védőhatása a diabetes mellitusban szenvedő páciensekben is kimutatható.

A J alakú összefüggés a metabolikus szindróma kockázata esetében is igaz. Nőkben a napi legfeljebb 20 g, férfiakban a legfeljebb napi 40 g alkohol csökkentheti a metabolikus szindróma rizikóját.

Fontos megemlíteni, hogy a diabetes mellitus és a metabolikus szindróma kialakulása szempontjából a legfontosabb kockázati tényező az elhízás, 10 g alkohol metabolizálása során 70 kcal energia keletkezik, ezért az elfogyasztott alkohol mennyiségének a növekedésével az elhízás valószínűsége is nagyobb lesz, ami a nagyívóknál növeli a diabetes mellitus és a metabolikus szindróma kockázatát.

Nagyívóknál fokozott a krónikus pancreatitis kialakulásának a veszélye, ami önmagában is, hasnyálmirigyműtét szükségessége esetén pedig különösen növeli a pancreato-gen diabetes mellitus kockázatát.

Az alkohol és a rák

A korábbi, számos módszertani hibát is elkövető tanulmányokban a kismértékű alkoholfogyasztás és a rákos megbetegedések gyakorisága, az utóbbiak okozta halálozás között egyenes összefüggést mutattak ki. A fő módszertani problémát a korábbi vizsgálatokban az jelentette, hogy az absztinensek közé gyakran azokat a pácienseket is bevonták, akik éppen a betegségük, például a rák miatt hagytak fel az ivással. Ez az összehasonlításokban csökkentette vagy elfedhette a kis és a mérsékelt alkoholfogyasztás esetleges védőhatását.

A 2017-ben publikált prospektív amerikai adatok szerint az absztinenciával összehasonlítva a kismértékű alkoholfogyasztás 14%-kal, a mérsékelt alkoholfogyasztás 13%-kal csökkentette, a nagyívászat viszont 27%-kal növelte a rákos eredetű teljes halálozást.

Hét európai országban végzett prospektív felmérés alapján már napi 12 g alkohol fogyasztása férfiakban 17%-kal növeli az oropharyngealis és a nyelőcsőrák gyakoriságát, nőkben a növekedés az oropharyngealis és nyelőcsőrák esetében 25%, az emlőrák esetében 5%.

Az Amerikai Onkológiai Társaság 2017. évi adatai alapján a kismértékű alkoholfogyasztás az oropharyngealis rákok kockázatát 13%-kal, a nyelőcső elszarusodó rákját 26%-kal, a női emlőrákét 4%-kal, a mérsékelt alkoholfogyasztás az oropharyngealis rákét 83%-kal, a nyelőcső elszarusodó rákját 113%-kal, a garatrákét 44%-kal, a női emlőrákét 23%-kal, a colorectalis rákét 17%-kal, a nagyívászat az oropharyngealis rákét 413%-kal, a nyelőcső elszarusodó rákját 396%-kal, a garatrákét 165%-kal, a májrákét

107%-kal, a női emlőrákét 61%-kal, a colorectalis rák rizikóját 44%-kal növeli.

Az alkohol és a májbetegségek (alkoholos zsírmáj, hepatitis, cirrhosis) kapcsolatát közismertségük alapján nem részletezzük.

Ugyancsak jól ismert a súlyos mértékű alkoholfogyasztás, a neurológiai és pszichiátriai betegségeknek a kapcsolata. Új adat, hogy már a kis vagy mérsékelt fokú tartós alkoholfogyasztás is a hippocampus atrophiját, a fehérállomány struktúrális elváltozását idézi elő a prospektív mágneses rezonanciás vizsgálatok szerint. Ez elsősorban a lexikális ismeretek hanyatlásában jelenik meg.

Fontos hangsúlyozni, hogy az alkoholfogyasztás a közúti baleseteknek, a bűncselekményeknek, az öngyilkosságnak is fontos oka, a fiatalok halálozásának és tartós rokkantságnak is jelentős etiológiai tényezője.

Összefoglalás

Az alkoholfogyasztásnak az egészségre gyakorolt hatása csak komplex módon, az egész szervezetre gyakorolt hatás figyelembevételével vizsgálható. Bár a kismértékű és a mérsékelt alkoholfogyasztás védőhatású lehet az atheroscleroticus eredetű cardiovascularis betegségek és a 2-es típusú diabetes mellitus esetében, az elfogyasztott alkohol mennyiségének a növekedésével ez megszűnik, sőt ellenkezőjére fordul. A védőhatással szemben áll az alkoholfogyasztásnak a rákos megbetegedések kockázatát növelő hatása, a gastrointestinalis, a neuropszichiátriai betegségekre gyakorolt kedvezőtlen hatása, a közlekedési balesetekben, az erőszakos cselekményekben játszott szerepe. Az Egészségügyi Világszervezet adatai szerint az alkohol mintegy 200 betegségben, kóros állapotban játszik szerepet.

Vályi Péter

VALYTERÁPIA Egészségügyi Bt., Győr

Érgondnok Szakrendelő, Sopron

Soproni Erzsébet Oktató Kórház

és Rehabilitációs Intézet

Kardiológiai Rehabilitációs Osztályok Ambulanciája

E-mail: tabage@kabelnet.hu

IRODALOM

1. Babor FT, Higgins-Biddle JC. Brief intervention for hazardous and harmful drinking. A manual for use in primary care. WHO 2001.
2. Global status report on alcohol and health – 2014. WHO, 2014.
3. O'Keefe JH, Bhatti SK, Bajwa A, Di Nicolantonio JJ, Lavie CJ. Alcohol and cardiovascular health: The dose makes the poison or the remedy. Mayo Clin Proc 2014;89(3):382-93.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.11.005>
4. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bonaccio M, Rago L, De Curtis A, Persichillo M, et al. Moderate alcohol consumption is associated with lower risk for heart failure but not atrial fibrillation. JACC: Heart Failure 2017;5(11):837-44.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.08.017>
5. Haseeb S, Bryce, Baranchuk A. Wine and cardiovascular health. A comprehensive review. Circulation 2017;136(15):1434-48.
DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030387
6. Rehm J, Roerecke M. Cardiovascular effects of alcohol consumption. Trends Cardiovasc Med 2017;27(8):534-8.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2017.06.002>
7. Xi B, Veeranki SP, Zhao M, Ma C, Yan Y, Mi J. Relationship of alcohol consumption to all-cause, cardiovascular, and cancer-related mortality in U.S. Adults. J Amer Coll Cardiol 2017;70(8):913-22.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.054>
8. Schütze M, Boeing H, Pischon T, Rehm J, Kehoe T, Gmel G, et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. BMJ 2011;342:d1584.
9. Topiwala A, Allan CL, Valkanova V, Zsoldos E, Filippini N, Sexton C, et al. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study. BMJ 2017;357:j2353.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j2353>

Dializált betegek étrendi kezelése

ZAKAR Gábor

ÖSSZEFOGLALÁS A megfelelő táplálás és tápláltság a vesepótló eljárások (hemo- és peritoneális dialízis, transzplantáció) tartós sikerének, a betegek jó életminőségének, kedvező túlélési mutatóinak alapja. A táplálás elvei (fehérje- és energiabevitel, a folyadék-, nátrium-, kálium- és foszfátbevitel korlátozása) az elmúlt években lényegesen nem változtak, növekvő hangsúlyt kapott a renális kalcium-foszfor anyagcsere dinamikusan változó ajánlásain belül a csökkenő foszforbevitel mellett a kalciumterhelés csökkentése és a natív D-vitamin-kezelés. Kevesebb figyelem fordult ugyanakkor az elmúlt tíz évben (a vonatkozó nagy összefoglaló tanulmányok szerint is) a teljes vitaminspektrumra, holott ezek anyagcseréje a vesepótlás idején esetenként sajátosan változik. Többnyire pótlásukra van szükség, de egyes vitaminkomponensek például feleslegesek a krónikus vesebetegek számára a hagyományos polivitamin-készítményekben. A cikk a vesepótló kezelésben részesülő betegek táplálásterápiáján belül az utóbbi szemponttal kiemelten foglalkozik.

Kulcsszavak: táplálás, tápláltság, vesepótló kezelés, dialízis, vitaminok, polivitamin-pótlás

Dietary treatment of dialysis patients

Zakar G, MD

SUMMARY Adequate nutritional indices and intake are the corner stone of long term success of renal replacement therapies (hemo- and peritoneal dialysis, transplantation) characterized by favourable survival rates and a good quality of life. There has been no major change in basic principles of nutritional prescription (protein, energy, fluid intake, restriction of sodium, potassium and phosphorous), increasing emphasis has been placed on the reduction of calcium load and "native" vitamin-D therapy in these patients. Less awareness has been put however in the past ten years (according to recent metaanalyses) on the role and replacement of the full scale of vitamins, in spite of their occasionally altered metabolism and replacement-requirements in ESRD patients. Usually there is a need for their replacement, but some of them are represented in abundant, sometimes toxic amounts in commercially available multivitamin preperates. With in the scope of general aspects of nutrition in ESRD patients, the article gives a detailed overview of their multivitamin recommendations and alternatives of a specified substitution.

Keywords: nutrition, diet, renal replacement therapy, dialysis, vitamins, polivitamin substitution

B. Braun Avitum Hungary
9. Dialízisközpont, Székesfehérvár

Levelező szerző:

Dr. Zakar Gábor,
B. Braun Avitum Hungary 9.
Dialízisközpont,
8000 Székesfehérvár, Seregélyesi út 3.
E-mail: gzakarpaz@gmail.com

Hypertonia és Nephrologia
2018;22(2):83-6.

Bevezetés

A krónikus hemodialízis (HD) és peritoneális dialízis (PD) a vese kiválasztó-szabályozó működéseinek egy részét korlátozott mértékben pótló, életfenntartó eljárások, amelyek anyagcserehatásait és mellékhatásait a betegek kezelésének, étrendjének és gyógyszereinek előírásakor figyelembe kell venni.

A hemodialízis például „méregtelenítő”, de ugyanakkor katabolikus esemény, hatására csökken az egésztest-fehérjesszintézis, a betegek a dializátumban kezelésenként átlag 15-20 g fehérjének megfelelő aminosavat vesztenek, a vér-membrán kontaktus ugyanakkor gyulladásos aktivációt jelent. Kórosan csökken egyes, elágazó szénláncú aminosavak/ketosavak vérszintje, amelyek nem csupán mint

szubsztrátok, hanem mint a fehérje-anyagcsere független szabályozói is szükségesek a fehérjesszintézishez. Kórosan fokozódik a nyugalmi energiafelhasználás is. A fehérje/aminosav veszteséget és az extra energiaigényt a szervezet az izomfehérjék bontásából fedezi, amelyet a csökkent anabolikus folyamatok nem ellensúlyoznak, a dialízis napján a nitrogénegyensúly biztosan negatív. Peritoneálisan dializált betegek az oldatcserékkel napi 5-15 g fehérjét vesztenek, az aminosavvesztés elérheti a 3,4 g-ot is. A folyamatok eredőjeként a betegek izomtömege évente akár 2 kg-mal is csökkenhet, mivel a veszteséget (sarcopenia) a dializált betegek spontán diétája gyakran nem képes kompenzálni (1). A hagyományos fehérjék fokozott bevite-

le a szintézisre nincs hatással, növeli azonban a nitrogén- és foszforterhelést. A dialízissel nyomelemek és vízben oldódó vitaminok is távoznak, ezek pótlásáról is gondoskodni kell, ellenkező esetben az intermedier anyagcsere zavara miatt a bevitt tápanyagok sem hasznosulnak kellően, cardiovascularis és infektív szövődményekre hajlamosító elváltozások alakulnak ki (2, 3). Számos tanulmány igazolta, hogy a dializált betegek tápláltságának felmérése és szükség szerinti korrekciója a dialízis kellő adagjához hasonló jelentőségű, halálozást csökkentő tényező (4, 5). A cikk a dializált betegek táplálását a vonatkozó nemzetközi ajánlások alapján a fehérje- és energiabevitel, az ásványi anyagok és a vitaminok bevitelének tekintetében tárgyalja.

Fehérjeigény és -bevétel

A fehérjekatabolizmus és a dialízissel kapcsolatos veszteségek kompenzálása érdekében a különböző ajánlások a hemodializált betegek számára az egészséges ember anabolizmusához elegendő 0,8 g/ttkg-nál nagyobb mértékű, napi legalább 1,1 g/korrigált ttkg fehérjebevitelt javasolnak.

A dializált betegek aktuális testsúlya a hidráltási állapot függvényében széles határok között változhat. A megítélés bizonytalanságainak elkerülésére javasolják az úgynevezett korrigált testsúly számítását: korrigált testsúly (kg) = oedemamentes súly + [(Broca-súly – oedemamentes súly) × 0,25] (6).

Klinikailag stabil állapotú dializált betegek nPNA- (a nitrogénürítés fehérjeekvivalense) értéke legalább 1,0 g/ttkg, s a bevitt fehérjék legalább 50%-a teljes értékű (esszenciális aminosavakat tartalmazó) legyen. Peritonealisan dializált betegek számított fehérjeigénye ennél nagyobb: legalább 1,2 g/nttkg a társuló fehérjevesztés pótlására. Az előírtól nagyobb mennyiségű fehérjék bevitelével a fehérjetápláltságot önmagában különböző vizsgálatok szerint csak mérsékelten vagy egyáltalán nem javítja.

Energiaigény és -bevétel

A bevitt fehérjék megfelelő metabolizmusához és a dialízis okozta megnövelt energiaigény fedezésére a dializált betegeknek naponta legalább 35-40 kcal/nttkg energiabevitelre van szükségük. Ezt szénhidrátok és zsírok fogyasztásával kell fedezni. A fehérje- és energiabevitel kellő hasznosítása érdekében a betegeket rendszeres fizikai aktivitásra kell bátorítani. Peritonealisan dializált betegek esetében az oldatból felszívódó glükóz energiahatását is be kell számítani (napi 50-100 g között).

Vitaminigény és -bevétel

A dializált betegek vitaminbevitelének gyakran elégtelen, metabolizmusuk kóros, a dializátummal a betegek vízoldékony vitaminokat vesztenek. Egy közelmúltban végzett

1. táblázat. Dializált betegek vitaminigénye

Vitamin típusa	Ajánlott napi bevétel
A-vitamin	0
B ₁ -vitamin (tiamin HCl)	1,1–1,2 mg
B ₂ -vitamin (riboflavin)	1,1–1,3 mg
B ₃ -vitamin (niacin)	14,0–16,0 mg
B ₅ -vitamin (pantoténsav)	5,0 mg
B ₆ -vitamin (piridoxin HCl)	10,0 mg
B ₈ -vitamin (biotin)	30,0 µg
Folsav (B9)	1,0 mg
B ₁₂ (kobalamin)	2,4 µg
C-vitamin (aszkorbinsav)	75,0–90,0 mg
E-vitamin (tokoferol)	4–800 NE
K-vitamin	0

felmérés szerint olasz HD-betegek 90%-ának vitamin- és ásványianyag-bevitelének elégtelen volt. A vitaminhiány tünetei fokozatosan alakulnak ki, s közvetetten jelennek meg: elégtelen immunválasz, depresszió, az aminosavak és zsírok tökéletlen hasznosítása. A dializált betegek vitaminvesztésére és a gyógyszeres pótlás jelentőségére a DOPPS vizsgálat hívta fel a figyelmet, amelyben a rendszeres vitaminpótlás a dializált betegek halálozási kockázatát 16%-kal csökkentette (7).

A vitaminok pótlására ennek ellenére ritkán kerül sor, ennek anyagi, beteg-együttműködési és részben szakmai okai (elégtelen terápiás figyelem) vannak. Az EBP 2007-es ajánlása szerint a dializált betegek vitaminpótlását a dialíziskezelések befejezésekor ajánlott végezni, per os vagy injekciós formában, az együttműködés javítása és a megbízható, dializált betegek számára alkalmazott mennyiségek betartása érdekében (6). A kereskedelembe kapható vitamin- (polivitamin-) készítmények használata az egészségesektől eltérő igények, túladagolás (esetleges toxicitás) veszélye miatt nem ajánlott. A dializált betegeknek ajánlott napi vitaminmennyiségeket az 1. táblázat tartalmazza.

A krónikus vesebetegek (KVB 4-5 szakasz) vitaminigénye az anyagcsere- és kiválasztófolyamatok (renalis és dialíziselimináció, változó anyagcsereutak) módosulása, a fokozott szív-ér rendszeri kockázat és részben az elégtelen táplálkozás miatt egyedi elbírálást igényel.

A B₁-vitamin (tiamin, ms. 337) a vérben jórészt fehérjéhez kötődő vitamin. A szénhidrát-anyagcsere és az idegműködés számos enzimjének kofaktora. Vérszintjét főként a high-flux membránokkal végzett HD csökkenti (8). Funkcionális hiánya dializált betegekben (HD és PD) normális vérszintek mellett is gyakori (9), erre például polyneuropathia tünetei, depresszió, memóriazavarok esetén mindig gondolni kell. A funkcionális tiaminhiányt a fokozott szubsztrát- (szénhidrát-) terhelés mellett interkurrens infekciók, sebészi beavatkozások precipitálhatják, állatkísérletes adatok alapján nem zárható ki a csökkent felszívódás és celluláris hasznosulás szerepe sem (10). A felsorolt tényezőket figyelembe véve rendszeres pótlása az ajánlott napi bevétel mértéke (1,1–1,2 mg) szerint javasolt.

A B₆-vitamin (piridoxin, ms. 169) foszfatált formájában (piridoxál-5-foszfát – PLP) az aminosav- és a lipidanyagcsere csaknem 100 enzimatis folyamatának koenzimje. Nélkülözhetetlen a glükoneogenezis, a niacinképzés és a normális vörösvérsejt-anyagcsere folyamataihoz. Elősegíti számos neurotranszmitter szintézisét és modulálja egyes hormonok hatását is. Hiánya a dializált betegek 33-56%-ában fordul elő (11), vérszintjét az albuminkötődés ellenére főként a high flux dialízis csökkenti, PD eltávolítása csekély. A piridoxin rendszeres pótlása a szerzők többségének véleménye szerint indokolt, a napi 10 mg-os bevétel a B₆-vitamin-hiányt korrigálni képes legkisebb dózis. Perifériás neuropathiát esetenként ennél jóval nagyobb adagok (napi 200-600 mg) alkalmazásához társulón írtak le.

A B₁-, B₆-vitaminoknál jóval kevesebb információ áll rendelkezésre a dializált betegek B₂-, B₃- és B₈-vitamin-ellátottságáról és anyagcseréjéről.

A riboflavin (B₂-vitamin, ms. 376) számos oxidoredukciós anyagcsere-folyamatban szerepel, a pantoténsav (B₅-vitamin, ms. 219) a koenzim-A (CoA) kofaktora, egy sor bioaktív vegyület szintéziséhez szükséges, a biotin (B₈-vitamin, ms. 244) pedig mint a karboxilázok koenzimje a szénhidrátok, zsírsavak és egyes aminosavak anyagcseréjében vesz részt. Egybehangzó irodalmi álláspont szerint a fehérjéhez nem vagy csak gyengén kötődő B-vitaminok dialízis okozta depletálása feltételezhető, pótlásuk az ajánlott napi bevétel mértékéig indokolt.

A C-vitamin (aszcorbinsav, ms. 176) fehérjéhez nem kötődő, a dialízissel szabadon filtrálódó molekula. 1997-es vizsgálatok szerint négyórás dialízis az aszcorbinsav-vérszintet felére csökkentette, a predialízis vérszint 44 óra után állt csak helyre (12). Újabb vizsgálatok (2015) hasonló eredményt adtak (13), az aszcorbinsav plazmaszintje egy dialízis alatt átlag 60%-kal csökkent, a pótlásban részesülő betegek kezelés előtti aszcorbinsavszintje a pótlásban nem részesülőknél jóval magasabb volt (50,6 vs. 15,7 uM). Az eredmények alapján indokolt, hogy a dializált betegek a számukra táplálékbevitelben javasolt napi C-vitamin-adagot (75–90 mg) gyógyszeres pótlásként kapják meg. Dializált betegeinket ezzel együtt óvnunk kell a manapság divatos „mega”-C-vitamin-adagoktól, amelyek az uraemiás toxinnak is tekintett oxálsav excesszív képződéséhez vezetnek. Klinikai vizsgálatban a heti egyszeri, 500 mg iv. aszcorbinsav már túltelítődési oxálsavszinteket okozott (14).

A folsav számos növényi és állati eredetű táplálékban megtalálható. Komplex gyűrűs molekula, fő funkciója a monokarbonegységek átvitele. Számos biokémiai folyamatban szerepel. Részt vesz a purinszintézisben és több, metildonor aminosav anyagcseréjében is, például a homociszteín (Hcy) ciszteinné és metioninná történő átalakításában. Az emelkedett plazma-Hcy-szint a HD-betegek ismert cardiovascularis kockázati tényezője, a dialízissel kellően nem csökkenthető. Klinikai vizsgálatban a B₆, B₁₂ és folsav nagy adagjainak bevitelével a dializált betegek Hcy-szintje csökkenthető volt, ez azonban a cardiovascularis mortalitást nem érintette (15). A dializált betegek folsavszintje általában alacsony, a dializátummal szignifikáns mennyiségek mennek veszendőbe, gyakran elégtelen a bevétel is, emellett egyes gyógyszerek interferálhatnak a

folsavanyagcserével. Minden vonatkozó ajánlás javasolja ezért a napi 1 mg folsav gyógyszeres pótlását (2, 6, 16).

Az A-vitamin-csoport (fő bioaktív komponense a retinol, ms. 286) a szürkületi-éjszakai látás mellett az immunválaszban, a parenchymás szervek differenciálódásában szerepel, emellett antioxidáns tulajdonságai is vannak. Más vitaminokkal ellentétben a dializált betegek A-vitamin-szintje magas, ennek oka több vizsgálat szerint is a vitamint kötő fehérje (retinol binding protein – RBP) csökkent lebontása (16). Dialízissel a fehérjéhez kötődő nagy vitamin-fehérje komplex nem távolítható el, gyógyszeres pótlásra nincs szükség. Fontos betegeink figyelmét felhívni ugyanakkor, hogy a nem vesebetegek számára készült egyes polivitamin-készítményekben található A-vitamin-mennyiségek rendszeres szedése toxicitási tüneteket okozhat. Az Amerikai Egyesült Államokban már rendelkezésre állnak az ajánlások alapján kifejezetten dializált betegek számára összeállított B-C-E polivitamin-készítmények (Nephrocap®, Nephrovite®, Diallyvite®) (17), a hazánkban nemrég hozzáférhetővé vált, vesebetegeknek szánt polivitamin Nephroxon® kapszula ezek mellett 1000 E kolekalciferolt is tartalmaz (napi adagja 2×1).

A D-vitamin tulajdonképpen szteroidhormon, amely a humán genom közel 3%-ának szabályozásában szerepel. Fő forrása nem is diétás eredetű, képződése UV-B-sugárzás hatására a bőrben indul 7-dehidro-koleszterolból. Ezzel együtt a zsírolékony vitaminok csoportjába soroljuk. Aktív formája többlépcsős átalakulás után a vesében képződik, specifikus fehérjéhez kötve transzportálódik hatásának celluláris kötőhelyeihez. Hiánya az átlagpopulációban is gyakori, vérszintje krónikus vesebetegekben a renalis 1- α -hidroxiláz-működés csökkenése miatt rendszerint kritikusán alacsony, a másodlagos hyperparathyreosis, renalis kalcium-foszfor anyagcserezavar kialakulásának központi eleme (18). A dializált krónikus vesebetegek célzott D-vitamin-kezelésének igénye (kolekalciferol, kalcitriol, parikalcitol) a vonatkozó (CKD-MBD) terápiás ajánlások legújabb (2017-es) verziójában is szerepel (19).

Az E-vitamin (alfa-tokoferol) antioxidáns molekula, a foszfolipidmembránok oxidatív stressz elleni védelmében szerepel. Dializált betegekben alacsony, normális, sőt emelkedett tokoferolszinteket is észleltek. Lipoprotein-kötődése miatt gyakorlatilag nem dializálható. Az E-vitamin-pótlás oxidatív stresszmarkereket csökkentő hatását több vizsgálatban is kimutatták, a cardiovascularis kockázatot napi 800 E bevitelle eddig egy közölt vizsgálatban (SPACE study) csökkentette, a HOPE-TOO vizsgálatban viszont a szívelégtelenség incidenciájának növekedését észlelték az E-vitamin-kezelt csoportban, ennek további vizsgálata szükséges (16). Az EBPB ezzel együtt napi 800 E bevitelét ajánlja dializált betegeknek (6).

A K-vitamin mindkét típusa (K₁- és K₂-vitamin) koenzim, számos fehérje szintézisében szerepel, legismertebb ezek közül a protrombin, de több természetes alvadásgátló fehérje (például protein C és S) és az artériafal simaizomzatának kalciumdepozícióját reguláló (gátló) mátrix-Gla-protein (MGP) szintézise is K-vitamin-függő. K-vitamin-vesztés dialízis alatt nem fordul elő, ilyen értelemben pótlása nem szükséges. Számos dializált betegben észleltek azonban funkcionális K-vitamin-hiányt (csökkent MGP-szintézis),

amely magyarázza, hogy miért jelenthetnek dializált betegek számára kalcifilaxiskockázatot az alvadégtáplálásra használt kumarinszármazékok. K₂-vitamin bevitelével a funkcionális MGP-hiány korrigálható, a kalcifikációkockázat csökkenthető. Több klinikai vizsgálat is indult az összefüggés tanulmányozására dializált betegekben (16).

Dializált betegek malnutritiójának kezelése

A krónikusan dializált betegek izom- és zsírtömege gyakran már a kezelés kezdetén csökkent a predialízis szakban kórossá váló anyagcsere-folyamatok, acidosis és a csökkenő étvágy, az elégtelen bevitel és hasznosulás miatt. Fehérje-energiahiányos állapot, kvázi alultápláltság (FEA) alakul ki, amely azonban a hagyományos étrend mennyiségi módosításával gyakran nem korrigálható, mesterséges tápszerpótlásra van szükség. Per os mesterséges tápszerekkel a fehérje- és energiabevitel is fokozható, hátrányuk az egyidejű nitrogén- és foszforterhelés, alkalmazásukat a betegek együttműködésének hiánya (anyagi okok, elutasítás) gyakran nehezíti. Hatásuk mérsékelt, elsősorban a posztgressziós állapotokban (gyulladások, cardiovascularis inzultusok lezajlása után) lehetnek hasznosak az elvesztett testtömeg visszanyerésében. Legjobban a dialí-

zis alatt alkalmazva hatnak, a dialízis alatti hagyományos és mesterséges táplálás előnyeit egy, a közelmúltban megjelent összefoglaló közlemény is hangsúlyozza (4, 5). A keto-aminosav-készítmények az anabolizmust a kiegyensúlyozott összetétel és a jelentős leucin-izoleucin ketoanalóg-tartalom révén fokozzák, használatuk nemzetközi ajánlása a dializált betegek izomvesztésének kezelésére kellő erősségű tanulmányok hiányában még nem általános, a hazai megfigyelési tapasztalatok kedvezőek voltak (20).

A hemodializált betegek kezelés alatti parenteralis táplálása (IDPN) költséges és Magyarországon nem finanszírozott eljárás. Hatásáról a korábbi összefoglalók negatívan nyilatkoztak, egy újabb vizsgálatban ismét kedvező tapasztalatokról számoltak be (21, 22). Peritonealisan dializált betegek fehérjetápláltságát a hazánkban nem forgalmazott 1,1%-os aminosav-tartalmú PD-oldattal lehet specifikusan javítani, az elérhető eredmények nem voltak sokkal jobbak a per os mesterséges tápszerrel történő kezelésnél, a költséges eljárás világszerte sem elterjedt (23, 24). A FEA tényezői között az étvágytalanság gyakran szerepel, az étvágyat javító szerek (például megestrol-acetát, ghrelin, thalidomid) hatására vonatkozóan dializált betegekben még nincsenek megbízható adatok, mellékhatásaik jelentősek. Klinikai kísérletek történtek egyes, a gyulladásos aktivációt csökkentő szerekkel (IL-1-receptor, TNF- α -receptor-antitestek), ezek értékelése még folyamatban van, esetleges alkalmazásukat a költségek is limitálják (25).

IRODALOM

1. Stenvinkel P, Heimburger O, Lindholm B. Wasting but not malnutrition, predicts cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2181-3.
2. Bossola M, Di Stasio E, Viola A, et al. Dietary intake of trace elements, minerals, and vitamins of patients on chronic hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 2014;46:809-15.
3. Jankowska M, Szupryczyńska N, Debska-Slizien A, et al. Dietary intake of vitamins in different options of treatment in chronic kidney disease: is there a deficiency? *Transpl Proc* 2016;48:1427-30.
4. Ikizler TA. Optimal nutrition in hemodialysis patients. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20(2):181-9.
5. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA. Let Them eat during dialysis: An over looked opportunity to improve outcomes in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2013;23(3):157-63.
6. Fouque D, Wennegoer M, Wee PT, et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(S2):ii45-ii87.
7. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Gillespie BW, Goodkin DA, Bommer J, Saito A, et al. International variation in vitamin prescription and association with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS). *Amer J Kidney Dis* 2004;44(2):293-9.
8. Heinz J, Domröse U, Westphal S, et al. Washout of water-soluble vitamins and of homocysteine during haemodialysis: Effect of high-flux and low-flux dialyser membranes. *Nephrology (Carlton)* 2008;13:384-9.
9. Descombes E, Hanck AB, Fellay G. Water soluble vitamins in chronic hemodialysis patients and need for supplementation. *Kidney Int* 1993;43(6):1319-28.
10. Bukhari FJ, Moradi H, Gollapudi P. Effect of chronic kidney disease on the expression of thiamin and folic acid transporters. *Nephrol Dial Transpl* 2011;26:2137-44.
11. Corken M, Porter J. Is vitamin B(6) deficiency an under-recognized risk in patients receiving haemodialysis? A systematic review: 2000-2010. *Nephrology (Carlton)* 2011;16(7):619-25.
12. Böhm V, Tiroke K, Schneider S, et al. Vitamin C status of patients with chronic renal failure, dialysis patients and patients after renal transplantation. *Int J Vitam Nutr Res* 1997;67(4):262-6.
13. Sirover WD, Liu Y, Logan A, et al. Plasma ascorbic acid concentrations in prevalent patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Ren Nutr* 2015;25(3):292-300.
14. Canavese C, Petrarulo M, Massarenti P, et al. Long-term, low-dose, intravenous vitamin C leads to plasma calcium oxalate supersaturation in hemodialysis patients. *Amer J Kidney Dis* 2005;45(3):540-9.
15. Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, Goldfarb DS, Warren SR, Guarino PD, et al. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298(10):1163-70.
16. Chazot C, Jean G, Kopple JD. Can outcomes be improved in dialysis patients by optimizing trace mineral, micronutrient and antioxidant status? The impact of vitamins and their supplementation. *Semin Dial* 2016;29:39-48.
17. Tucker BM, Safadi S, Friedman AN. Is routine multivitamin supplementation necessary in US chronic adult hemodialysis patients? A systematic review. *J Ren Nutr* 2015;25(3):257-64.
18. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
19. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 2017;92:26-36.
20. Zakar G. Metabolic effects of branched-chain amino acids and keto acids: mechanisms independent of protein intake? *J Ren Nutr* 2012;22(2 Suppl):S1-21.
21. McCann L, Feldman C, Hornberger J. Effect of intradialytic parenteral nutrition on delivered Kt/V. *Amer J Kid Dis* 1997;29:A11.
22. Cano NJ, Fouque D, Roth H, et al. Intradialytic parenteral nutrition does not improve survival in malnourished hemodialysis patients: A 2-year multicenter, prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2583-91.
23. Kopple JD, Bernard D, Messana J, et al. Treatment of malnourished CAPD patients with an amino acid based dialysate. *Kidney Int* 1995;47:1148-57.
24. Li FK, Chan LY, Woo JC, et al. A 3-year, prospective, randomized, controlled study on amino acid dialysate in patients on CAPD. *Am J Kidney Dis* 2003;42:173-83.
25. Heng A-E, Cano NJM. Nutritional problems in adult patients with stage 5 chronic kidney disease on dialysis (both haemodialysis and peritoneal dialysis). *NDT Plus* 2010;3:109-17.

Pályázati felhívás a Magyar Hypertonia Társaság tagjaihoz

A Magyar Hypertonia Társaság (MHT) pályázatainak célja, hogy ezzel is elősegítse a hipertonia hazai kutatásának fejlesztését.

Az MHT tagjai számára pályázatot hirdet a hypertoniával kapcsolatos:

- klinikai vagy elméleti tudományos kutatásra (pályázható összeg maximum egymillió forint);
- belföldi kongresszusi részvételre, ahol a pályázónak elfogadott absztraktja van (maximum 50 000 forint);
- külföldi kongresszusi részvételre, ahol a pályázónak elfogadott absztraktja van (maximum 150 000 forint);
- eredeti munkát bemutató közlemény publikálási költségeire (maximum 250 000 forint).

A mellékelt adatlap szerint elkészített pályázatot elektronikus úton kérjük benyújtani az MHT Tudományos Bizottság titkárához (Dr. Studinger Péter, e-mail: peterstudinger@gmail.com; cc: akos.koller@gmail.com).

A pályázás alapfeltétele legalább kétéves társasági tagság.

Összeférhetetlenség miatt nem adhat be tudományos kutatási pályázatot az MHT mindenkori elnöke, elnökhelyettese, főtitkára, valamint a Tudományos Bizottság elnöke.

A pályázatok benyújtása és értékelése – a tudományos kutatási pályázatok kivételével – folyamatos. Tudományos kutatási pályázatot évente egyszer, *május 31-ig* lehet benyújtani. A határidő után benyújtott pályázat csak a következő határidővel bírálható el.

A tudományos kutatási pályázatról annak tudományos jelentősége, újszerűsége, a várható eredmények újdonsága és azok hasznosíthatósága, a kutatás meglévő személyi és intézményi feltételei, pénzügyi realitása, a pályázó addigi tudományos eredményei, társasági aktivitása alapján – a Tudományos Bizottság javaslatára – a vezetőség dönt.

A pályázók az eredményről elektronikus levélben értesítést kapnak. Az elnyert támogatás az éves kongresszuson kerül kihirdetésre.

Sikeres tudományos kutatási pályázat esetén a pályázónak évenkénti pénzügyi és az eredményekre vonatkozó írásbeli beszámolót kell benyújtania minden év május 31-ig. A támogatott kutatással összefüggő publikációk köszönetnyilvánításában a társaság nevének és a támogatás tényének szerepelnie kell. (Támogatott: például Magyar Hypertonia Társaság, MHT–2018 kutatási támogatás [Hungarian Hypertension Society, HHS-2018 Research Grant].) A támogatásból született publikációról a pályázó a Tudományos Bizottságot értesíteni köteles, a publikáció címének és tudományometriai paramétereinek az MHT honlapján való feltüntetéséhez hozzájárul.

A pályázatnak az alábbiakat kell tartalmaznia:

1. Pályázati címlap

Pályázó neve, munkahelye, postai címe, mobiltelefonszáma, e-mail címe.

2. Pályázat címe

Kért támogatás összege.

A pályázat 1000 karakterben való összefoglalása.

3. Részletes tudományos életrajz (beleértve az MHT-tagság keltét).

4. Publikációs aktivitás

a) *Eredeti publikációk száma (absztraktok nélkül):*

angol nyelvű publikációk száma,

magyar nyelvű publikációk száma.

b) *Könyvek száma.*

c) *Könyvfejezetek száma.*

d) *Az összesített impaktfaktor (absztraktok nélkül) és Hirsh-index.*

e) *Az utolsó öt év publikációinak impaktfaktora (absztraktok nélkül).*

f) *Az összes független idézettség.*

5. A legfontosabbnak vélt 10 publikáció részletes adatai (szerzők, cím, folyóirat, impaktfaktor, független idézettség).

6. A pályázat típusától függően a megfelelő rész:

Tudományos kutatási pályázat esetén

A tudományos kutatás kifejtése (maximum 5 oldal, Arial 12 pontos betű, 1,5-es sorköz).

1. *Téma jelentősége.*

2. *Nemzetközi és hazai előzményei.*

3. *Hipotézis, célkitűzés.*

4. *Alkalmazott módszerek.*

5. *Várható eredmények.*

6. *Várható új megállapítások, mechanizmusok.*

7. *Költségvetés (az egyéb támogatási források és összegek megjelölésével).*

8. *Párhuzamosan futó kutatási támogatások (OTKA, ETT stb.) címe, összege és ideje.*

Kongresszusi részvétel támogatási pályázat esetén

1. *Pályázott összeg.*

2. *Elfogadott absztrakt.*

3. *Kongresszusi tájékoztató.*

4. *Várható költségek és egyéb támogatások.*

Eredeti munkát bemutató közlemény publikálási költségeihez

1. *Eredeti munkát bemutató, hipertonia tárgyú, legalább 1,000 impaktfaktorú folyóiratban elfogadott közlemény.*

2. *A pályázott összeg (maximum 250 000 forint).*

3. *A folyóirat kiírása a publikációs feltételekről.*

4. *Az elfogadott kézirat.*

5. *Az elfogadó levél.*

2018. február 15.

A pályázatokat várva, tisztelettel:

Prof. dr. Koller Ákos,
az MHT Tudományos Bizottság elnöke

Dr. Studinger Péter,
az MHT Tudományos Bizottság titkára

HÁZIORVOSI KÉPZÉS, TOVÁBBKÉPZÉS

A β -blokkolók helye a hypertonia kezelésében, különös tekintettel a carvedilolraPÁLL Dénes^{1, 2}, MARODA László², ZRÍNYI Miklós²

ÖSSZEFOGLALÁS Az elmúlt évek hypertonia ajánlásaiban történtek változások, amelyek a β -blokkolók pozícióját is érintették. A szerzők áttekintik a β -blokkolók törzsejlődését, bemutatják a hatóanyagok közötti markáns különbségeket. A harmadik generációs, vasodilatator típusú carvedilolra fókuszálva ismertetik a korszerű készítmények eltérő hemodinamikai és metabolikus hatását. A carvedilol nem a perctérfogat csökkentésével, hanem a perifériás érellenállás mérséklésével csökkenti a vérnyomást. Másrészt – szemben a hagyományos β -blokkolók kedvezőtlen metabolikus tulajdonságaival – mind a szénhidrát-, mind a lipidanyagcsere szempontjából legalább neutrális hatással rendelkezik. A további kedvező cardialis hatások közül kiemelendő a balkamra-hypertrophia mérséklése, a coronariák rezerv kapacitásának javítása. A vasodilatator típusú β -blokkolók (carvedilol, nebivolol) egyértelműen indikáltak a magasvérnyomás-betegség kombinációs kezelésében, különös tekintettel szívelégtelenség vagy coronariabetegség, illetve szívinfarktus utáni állapot esetén.

Kulcsszavak: hypertonia, kezelés, β -blokkoló, carvedilol

Role of β -blockers, especially carvedilol in the treatment of hypertension

D. Páll MD, PhD; L. Maroda Pharm D; M. Zrínyi PhD

SUMMARY Changes in hypertension guidelines in the past years have affected the clinical thinking about β -blockers. Authors reviewed the development of β -blockers emphasizing the differences across various active pharmaceutical agents. Different hemodynamic and metabolic effects are being discussed in details for the third generation vasodilatator carvedilol. Carvedilol has no effect on cardiac output but decreases peripheral vascular resistance which results in lower blood pressure values. However, carvedilol, opposite to unfavorable effects of traditional β -blockers, has a neutral impact on both carbohydrate and lipid metabolisms. Its more advanced cardiac effects include decreased left ventricular hypertrophy and increased coronary flow reserve. Vasodilatator type β -blockers (carvedilol, nebivolol) are indicated in the combination treatment of hypertension, especially when the patient has heart failure, coronary disease or suffered from a previous heart attack.

Keywords: hypertension, treatment, β -blocker, carvedilol

¹ Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika, Debrecen

² Debreceni Egyetem, Gyógyszerfejlesztési Koordinációs Központ, Debrecen

Levelező szerző:

Dr. Páll Dénes,
Debreceni Egyetem,
Klinikai Központ, Belgyógyászati Klinika;
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

Hypertonia és Nephrologia
2018;22(2):89-3.

A magasvérnyomás-betegség az egyik legégetőbb népegészségügyi probléma, hiszen a felnőtt lakosság jelentős részét érinti. Néhány évtizede minden negyedik, majd később minden harmadik felnőttet tartotunk hypertóniásnak, míg a legutóbbi epidemiológiai adatok 44%-os gyakoriságról számolnak be (1). A tartósan emelkedett vérnyomásérték egyértelműen növeli a szív- és érrendszeri rizikót, fokozza a stroke és a szívinfarktus gyakoriságát, míg a vérnyomás célértékre történő csökkentésével a szélütés gyakorisága körülbelül 40%-kal, a cardiovascularis történések gyakorisága mintegy 20%-kal csökkenthető (2).

A primer magasvérnyomás-betegség kezelése az esetek döntő többségében kombinációs kezelést jelent; monote-

rápia segítségével tartósan csak a betegek 15-20%-ánál érhető el a célérték. A hypertonia kezelésével kapcsolatos korábbi ajánlások első választandó szernek öt hatástani csoport egyikét javasolták (3). Azt tanácsolták, hogy a gyógyszeres kezelés elindítására a diuretikumok, a β -blokkolók, a kalciumantagonisták, az ACE-gátlók és az angiotenzinreceptor-blokkolók közül válasszunk. Az utóbbi években e kérdés – a kombinációs kezelés előretörésével – veszített a jelentőségéből, de megállapítható, hogy leggyakrabban a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) gátlóit (ACE-gátló vagy ARB) részesítjük előnyben, és ezeket elsősorban kalciumantagonistával vagy diuretikumokkal kombináljuk (4, 5). Bizonyos ajánlásokban, pusztán a szövődménymentes hypertonia kezelése szem-

pontjából, a β -blokkolók kicsit háttérbe szorultak (6, 7), ugyanakkor fontos annak hangsúlyozása, hogy számos esetben – különösen társbetegségek esetén – a β -blokkolók a hypertonia és a társbetegségek kezelésének megkezdhetetlen eszközei és a kombinációs kezelés fontos pillérei (4, 5).

Mi is történt a β -blokkolókkal?

Jól ismert tény, hogy a vérnyomáscsökkenés egyértelműen csökkenti a cardiovascularis halálozást és a stroke, illetve a szívinfarktus gyakoriságát. *Lindholm* 2005-ben megjelent metaanalízisében azt tapasztalta, hogy amennyiben β -blokkolóval csökkentették a vérnyomást, akkor a stroke gyakorisága közel sem csökkent olyan mértékben, mint más hatástani csoport alkalmazása esetén (8). Felvetették, hogy nem szerencsés a β -blokkolók első vonalbeli szerként történő alkalmazása a magasvérnyomás-betegség kezelése során. Fontos azonban annak a ténynek már előjáróban történő hangsúlyozása, hogy a fenti metaanalízisben szereplő vizsgálatok háromnegyedében az alkalmazott készítmény az atenolol, kisebb részében a rövid hatású metoprolol volt, amely valóban kedvezőtlenebbnek bizonyult a más támadáspontú készítményekhez képest. Megemlítendő és hangsúlyozandó, hogy a metaanalízisben szereplő vizsgálatokban nem alkalmaztak bisoprololt, carvedilolt vagy nebivololt.

Egyformák-e a β -blokkolók?

Az első β -blokkolóval, a propanolollal kapcsolatos kezdeti eredményekről már 1964-ben beszámoltak (9). Az elmúlt több mint fél évszázadban a β -blokkolók óriási törzsféldésen mentek keresztül, sőt egy csoportba sorolásukat leginkább jelenleg didaktikai okok indokolják, hiszen a kezdeti molekulák hatásaival akár ellentétes tulajdonság jellemzi az újabb készítményeket.

Az első generációs, úgynevezett nem szelektív β -blokkolók mind a β_1 -, mind a β_2 -receptorokat gátolják. A β_1 -blokkád következtében csökken a vérnyomás és a szívfrekvencia, illetve mérséklődik a szívizom oxigénigénye, ugyanakkor a β_2 -receptor-gátlás arteriola- és bronchiolusconstrictiót eredményez, amely kedvezőtlen mellékhatásokhoz vezethet. E csoport képviselői a propanolol mellett a pindolol és a bopindolol. A második generációs β -blokkolók dominánsan a β_1 -receptort gátolják, vagyis a vérnyomás- és szívfrekvencia-csökkentő hatás döntően a fenti kellemetlen mellékhatások nélkül jön létre. Érvényesül a β_2 -vasodilatatio is, amely összességében kifejezettebb vérnyomáscsökkentést eredményez. E csoportba tartozik az atenolol (amellyel a korábbi évtizedekben a legtöbb vizsgálatot végezték), illetve a metoprolol, a bisoprolol és a betaxolol.

Az úgynevezett harmadik generációs, vasodilatator hatású β -blokkolók elsősorban a perifériás érellenállás mérsék-

lése révén fejtik ki hatásukat, a β -blokkolók közül a legkifejezettebb vérnyomáscsökkentést eredményezik. Hazánkban a carvedilol és a nebivolol érhető el, amelyek közül a carvedilol az α -adrenerg-receptor-blokkoló tulajdonsága révén direkt vasodilatator hatással rendelkezik, míg a nebivolol nitrogén-monoxid mediálta értágulatot okoz.

A kezdeti vagy úgynevezett tradicionális β -blokkolók vasoconstrictor tulajdonságával szemben az új típusú készítmények (carvedilol, nebivolol) ellentétes, értágító potenciállal rendelkeznek. Ez a megállapítás már önmagában felveti azt a kérdést, hogy ha a β -blokkolók perifériás rezisztenciára kifejtett hatása akár ellentétes lehet, akkor vajon a többi tulajdonságukban van-e, vannak-e különbségek, és ha igen, akkor az egyik szerrel nyert eredmények mennyire vonatkoztathatóak egy teljesen más tulajdonságokkal bíró molekulára. A kérdés tehát az, hogy a hazánkban már gyakorlatilag nem alkalmazott atenolollal szerzett nem kedvező/kedvezőtlen eredmények kiterjeszthetők-e valamennyi β -blokkolóra.

Hemodinamikai hatások

A hagyományos β -blokkolók elsősorban a perctérfogat csökkentése révén mérséklék a vérnyomást, míg a perifériás érellenállást, tekintettel vasoconstrictor potenciáljukra, inkább növelik (10). Az új típusú szerek a perctérfogatot nem vagy csak kismértékben befolyásolják, döntően a fokozott perifériás vascularis rezisztencia mérséklése révén fejtik ki hatásukat (11, 12). A fentiekből az is következik, hogy eltérő mértékben befolyásolják a centrális vérnyomást. Az ASCOT tanulmány CAFE alvizsgálata igazolta, hogy az atenolol centrális vérnyomást csökkentő hatása elmarad a perindoprilától és az amlodipintől (13), ugyanakkor kisebb esetszámú vizsgálatban a vasodilatator típusú nebivolol esetén a metoprololnál lényegesen kedvezőbb eredményt észleltek (14). Megállapítható, hogy hemodinamikai hatás szempontjából a β -blokkolók jelentősen különböznek.

Metabolikus hatások

A hagyományos β -blokkolók mind a szénhidrát-, mind a lipidanyagcsere szempontjából kedvezőtlen hatásúak. Egyrészt növelik az éhomi vércukorszintet, csökkentik az inzulinérzékenységet (15) és fokozzák az újonnan kialakuló cukorbetegség gyakoriságát (16). Másrészt az igazoltan védőhatású HDL-koleszterin-szintet csökkentik, és a trigliceridszintet emelik (17). Ezen kedvezőtlen hatások – számos egymástól független vizsgálatban – nem voltak megfigyelhetők a korszerű β -blokkolók alkalmazása esetén. Metabolikus szempontból is jelentősen eltér a carvedilol és a nebivolol a hagyományos (első és második generációs) készítményektől.

Tekintettel a hagyományos és a korszerű, vasodilatator típusú β -blokkolók közötti jelentős hemodinamikai és metabolikus különbségekre – a szerző megítélése szerint – a hagyományos atenolol és az új carvedilol, illetve nebivolol direkt összevetése „alma-körte típusú” összeha-

1. táblázat. Egyformák-e a β -blokkolók?

	β -blokkoló	
	Hagyományos	Vasodilatator típusú
Hemodinamikai hatások		
Perifériás vérnyomás	csökken	jelentősen csökken
Centrális vérnyomás	kismértékben csökken	csökken
Perctérfogat	csökken	nem változik
Perifériás rezisztencia	inkább nő	csökken
Szívfrekvencia	jelentősen csökken	csökken
Metabolikus paraméterek		
Éhomi vércukorszint	emelkedik	nem változik
Inzulinérzékenység	csökken	nem változik/javul
LDL-koleszterin	nem változik	csökken
HDL-koleszterin	csökken	nem változik
Triglicerid	nő	nem változik
További jellemzők		
Balkamra-hypertrophia	nem változik	csökken
Coronariarezerv	csökken	nem változik
Vesevédő hatás	nincs	bizonyított
Tolerabilitás	közepes	jó

sonlítást eredményeznének (1. táblázat), vagyis az atenolollal kapcsolatos eredmények nem terjeszthetők ki a β -blokkolók rendkívül színes teljes csoportjára, különösképpen nem az értágító típusú szerekre.

Jelen közlemény további részében a szerző önkényesen az értágító típusú β -blokkolók egyik markáns képviselőjével, a carvedilollal kapcsolatos ismereteket igyekszik összefoglalni, hogy van-e, pontosabban talán azt, hogy hol van a helye a carvedilolnak a magasvérnyomás-betegség kezelésében?

Carvedilol

Vasodilatator hatás

A carvedilol lipophil tulajdonságú, vasodilatator típusú, nem szelektív β -blokkoló: mind a β_1 , mind a β_2 adrenerg receptorokat gátolja, és mindezek mellett a vascularis α_1 adrenerg receptorokat is blokkolja (10). A fentiek mellett bizonyított az antioxidáns, a kalciumantagonista és a gyulladáscsökkentő potenciálja (18).

A carvedilol az ismert α_1 -antagonista és kismértékben a kalciumantagonista hatása révén eredményez vasodilatációt (18). Gyorsan felszívódik és a májban metabolizálódik (19). A vasoconstrictor tónus csökkenése révén mérséklődik a vérnyomás. Szemben a hagyományos β -blokkolókkal, a perctérfogatot érdemben nem befolyásolja, hatását döntően a teljes perifériás rezisztencia mérséklésével fejt ki (20). Hemodinamikai hatása kedvezőbb, mint a tradicionális β -blokkolóké, és kismértékben az ACE-gátlókéra hasonlít.

Monoterápiában is több vizsgálat igazolta a carvedilol dózisfüggő vérnyomáscsökkentő hatását, leggyakrabban jelenleg a kombinációs kezelés részeként alkalmazzuk. A kedvező vérnyomáscsökkentő hatékonyságot egy

nagy esetszámú hazai obszervációs vizsgálat is megerősítette (21).

További kardiális hatások

Jól ismert, hogy a *balkamra-hypertrophia* növeli a szív- és érrendszeri megbetegedés, illetve a halálozás rizikóját. A hagyományos β -blokkolókkal kapcsolatban megfogalmazott egyik kritika az volt, hogy – szemben például a RAAS-gátlókkal – nem befolyásolták kedvezően a *balkamra-hypertrophia* mértékét (22). Ugyanakkor több vizsgálat is a carvedilol kedvező hatását támasztotta alá: hat hónap alatt szignifikánsan csökkent a bal kamrai izomtömeg indexe (23). Egy másik kis esetszámú vizsgálatban captoprilhoz hasonló kedvező eredményt észleltek a *balkamra-hypertrophia* csökkentését illetően (24).

Az is igazolt, hogy carvedilol alkalmazása mellett nemcsak a *balkamra-hypertrophia* mértéke csökken, hanem javul a *coronariák rezervekapacitása* (25). A *balkamra-hypertrophiás* betegek károsodott „flow reserve”-je metoprolol mellett nem változott, ugyanakkor a másik korszerű vasodilatator típusú β -blokkoló, a nebivolol mellett javult (26). Ezen adatok alapján coronariabetegség esetén az értágító hatású β -blokkolók alkalmazása kifejezetten kedvező.

Evidencia, hogy *szívinfarktus utáni állapotban* a betegeknek – egyértelmű kontraindikáció hiányában – β -blokkolót kell kapniuk. A CAPRICORN vizsgálat akut myocardialis infarctuson átesett betegekben carvedilol alkalmazása mellett 23%-os összmortalitás-csökkenést észlelt (27). Egy másik munkacsoport a carvedilol antioxidáns hatását vizsgálta szintén postinfarctusos betegekben és az atenololnál kedvezőbb eredményt észlelt (28).

Az *endothelfunkció* vizsgálata során carvedilol esetén nem változott, míg metoprolol esetén romlott az inzulinstimulációra adott endothelfunkciós válasz (28).

Renalis hatások

Egy közel hatezer beteg adatait felölelő metaanalízis eredménye szerint a β -blokkolók javítják a krónikus vesebetegek ösztimortalitását. Ismert a carvedilol renoprotektív hatása, hiszen a renalis vascularis rezisztenciát a glomerulusfiltrációs ráta csökkentése nélkül mérsékli (29). A CAPRICORN (30) és a COPERNICUS (31) adatai a carvedilolkezelés előnyeit igazolták – balkamra-diszfunkció esetén – enyhe és közép súlyos vesebetegségben egyaránt. Szemben a hagyományos β -blokkolókkal, a carvedilol javította a vese vérátáramlását és csökkentette a microalbuminuriát (32).

Anyagcserehatások

A kezdeti vizsgálatok alapján a carvedilol legalább neutrális hatást fejt ki a lipoproteinlipáz-aktivitásra, illetve a trigliceridszintre és a HDL-koleszterin-értékre (20). A GEMINI vizsgálatban 1235 diabeteses és hypertóniában szenvedő beteg carvedilol- és metoprololkezelésének adatait vetették össze (33). A carvedilolcsoportban az LDL-koleszterin csökkenését észlelték, ami a metoprolol alkalmazása esetén nem volt megfigyelhető, sőt itt kedvezőtlen hatásként a trigliceridszint emelkedését is tapasztalták. Egy későbbi, 12 tanulmányt feldolgozó metaanalízis a hagyományos β -blokkolók kedvezőtlen hatásával szemben legalább a carvedilol esetén neutrális, illetve mérsékelt kedvező hatást igazolt (34).

A korai vizsgálatok a glykaemiás kontroll és az inzulinérzékenység szempontjából is kedvező hatást írtak le a carvedilol vonatkozásában. Egy atenolollal történt összevetés igazolta, hogy a carvedilol kedvezően csökkenti az éhomi vércukorszintet és a HbA_{1c} -értéket, illetve fokozza az inzulinérzékenységet, amelyek ellenkezőjét tapasztalták az atenolol esetében (35). A COMET vizsgálatban a carvedilolterápiában részesült csoport betegeinél 22%-kal csökkent az újonnan kialakuló 2-es típusú cukorbetegség gyakorisága a metoprolollal szemben (36). A GEMINI tanulmány eredményei alapján lényegesen kevesebb beteget kellett a carvedilolcsoportból kizárni szénhidrátanyagcsere-kisiklás miatt. Fontos annak a hangsúlyozása is, hogy míg a hagyományos β -blokkolók gyakran elfedhetik a hypoglykaemia tüneteit, a carvedilolnál nem észleltek ilyen jelenséget (37). Érdekes módon carvedilol alkalmazása esetén microalbuminuria is ritkábban alakult ki metoprolollal történt összehasonlítás során, amelynek oka részben a carvedilol antioxidáns, részben az inzulinérzékenységet fokozó hatása lehet (35).

Összességében megállapítható, hogy a vasodilatator típusú β -blokkolóknak mind a lipid-, mind a szénhidrátanyagcsere jóval kedvezőbb, legalább neutrális a hatásuk, mint a tradicionális β -blokkolóknak.

Tolerabilitás

A hagyományos β -blokkolók típusos mellékhatása volt a fáradékonyság, a hűvös alsó végtagok és a szexuális diszfunkció.

Bizonyított, hogy a carvedilol mellékhatásprofilja kedvező; a fenti, a terápia folytatását limitáló tényezők nem észlelhetők, még a 70–79 éves, szívelégtelenségben szenvedő betegek is jól tolerálták a carvedilolt (38).

A β -blokkolók helye a hypertonia kezelésében

A primer hypertonia kezelése az esetek túlnyomó többségében kombinációs kezelést, gyakran többes kombinációt igényel. A II. és III. stádiumú hypertonia, a 160/100 Hgmm feletti vérnyomásérték szövődménymentes állapotban is kombinált kezelést igényel. A leggyakrabban indított RAAS-gátló kiegészítése mind kalciumantagonistával, mint tiazid vagy tiazidszerű diuretikummal logikus lépés. Számos esetben a szövődménymentes magasvérnyomás-betegség kezelése során a célérték elérése további terápiát igényel, amikor is a korszerű, vasodilatator tulajdonsággal rendelkező β -blokkolók alkalmazása egyértelműen javasolt.

Amennyiben a hypertóniás betegnél szívelégtelenség vagy coronariabetegség is fennáll, illetve korábban szívizominfarktuson esett át, akkor a β -blokkoló alkalmazása feltétlenül szükséges. Szintén elsőként választandó kezelés a krónikusan pitvarfibrilláló betegek frekvenciakontrollja céljából.

A carvedilol helye a hypertonia kezelésében

A szénhidrát- és a lipidanyagcsere kifejtett kedvező tulajdonságai miatt diabeteseseken és metabolikus szindróma esetén – amennyiben vérnyomáscsökkentés céljából és a fenti társbetegségek bármelyike miatt β -blokkolót alkalmazunk – a korszerű készítmények (carvedilol, nebivolol) többletelőnnyel járhatnak. Perifériás érbeteg hypertóniásokon alkalmazott, vasodilatator tulajdonságú β -blokkoló további előnyt jelenthet.

Összességében megállapítható, hogy a carvedilol dózisfüggő vérnyomáscsökkentő hatása mellett kedvező hemodinamikai és metabolikus tulajdonságokkal rendelkezik. Mindezek mellett hosszú távon javítja a szívelégtelenség tüneteit, a bal kamrai ejekciós frakciót, mérsékli a neurohormonális aktivációt és a perifériás vasoconstrictiót, csökkenti a szimpatikus hiperaktivitást, valamint a só- és vízviisszatartást, így alkalmazása a hypertonia kombinációs kezelése során egyértelműen ajánlott. Különösen kedvező a hypertonia kardiális társbetegségeinek egyidejű jelenlétében vagy metabolikus zavar esetén.

A közlemény megjelenését az Egis Gyógyszergyár Zrt. támogatta. Az összefoglalóban szereplő információk a szerző(k) nézeteit tükrözik. Bármely említett termék alkalmazásakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

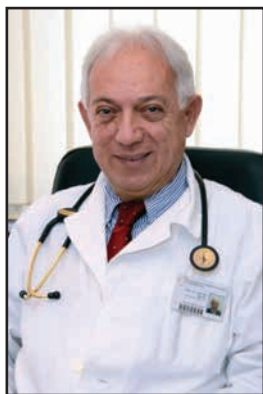
IRODALOM

1. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003;289(18):2363-9.
2. MacMahon S, Neal B, Rodgers A. Blood pressure lowering for the primary and secondary prevention of coronary and cerebrovascular disease. *Schweiz Med Wochenschr* 1995;125(51-52):2479-86.
3. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28(12):1462-536.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31(7):1281-357.
5. A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelvei. In: Kiss I (szerk.). A hypertoniabetegség ellátása. *Hypertonia és Nephrologia* 2015;19(S1):1-38.
6. National Clinical Guideline Centre (UK). Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34 [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2011 Aug. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83274>.
7. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2017 Nov 13. DOI: 10.1161
8. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366(9496):1545-53.
9. Prichard PBS, Gillam PMS. Use of propranolol in the treatment of hypertension. *Brit Med J* 1964;2:725-30.
10. Leonetti G, Egan CG. Use of carvedilol on hypertension: an update. *Vasc Health Risk Manag* 2012;8:307-22.
11. Toda N. Vasodilating beta-adrenoceptor blockers as cardiovascular therapeutics. *Pharmacol Ther* 2003;100(3):215-34.
12. Pedersen ME, Cockcroft JR. The vasodilatory beta-blockers. *Curr Hypertens Rep* 2007;9(4):269-77.
13. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113(9):1213-25.
14. Briasoulis A, Oliva R, Kalaitzidis R, et al. Effects of nebivolol on aortic compliance in patients with diabetes and maximal rennin-angiotensin system blockade: the EFFORT study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 20013;15(7):473-9.
15. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens* 1998;11(10):1258-65.
16. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007;100(8):1254-62.
17. Brook RD. Mechanism of differential effects of antihypertensive agents on serum lipids. *Curr Hypertens Rep* 2000;2(4):370-77.
18. Kékes E. A carvedilol terápia jelentősége a hypertonia kezelésében. *Hypertonia és Nephrologia* 2015;19(4):179-85.
19. Stafylas PC, Sarafidis PA. Carvedilol in hypertension treatment. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(1):23-30.
20. Messerli FH, Grossman E. Beta-blockers in hypertension: is carvedilol different? *Am J Cardiol* 2004;93(S7-12).
21. Csiky B. A tallitonkezelés hatása 2-es típusú diabetes mellitusban és hypertoniában szenvedő betegek vérnyomására és lipidprofiljára. *Kardiológus* 2005;4(1):4-8.
22. Cruickshank JM, Lewis J, Moore V, Dodd C. Reversibility of left ventricular hypertrophy by differing types of antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 1992;6(2):85-90.
23. Eichstaedt H, Danne O, Schroeder RJ, Kreuz D. Left ventricular hypertrophy regression during antihypertensive treatment. *Clin Investig* 1992;70(S1):79-86.
24. Khattar RS, Senior R, Soman P, et al. Regression of left ventricular remodeling in chronic heart failure: comparative and combined effects of captopril and carvedilol. *Am Heart J* 2001;142(4):704-13.
25. Nemes A, Neu K, Forster T, et al. Coronary flow velocity reserve is diminished in hypertensive left ventricular hypertrophy. *Kardiol Pol* 2005;62(1):1-5.
26. Xiaozhen H, Yun Z, Mei Z, Yu S. Effect of carvedilol on coronary flow reserve in patients with hypertensive left-ventricular hypertrophy. *Blood Press* 2010;19(1):40-47.
27. Jonsson G, Abdelnoor M, Seljeflot I, et al. The antioxidative effects of long-term treatment are more pronounced for carvedilol than for atenolol in post-myocardial infarction patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;49(1):27-32.
28. Kveiborg B, Hermann TS, Major-Pedersen A, et al. Metoprolol compared with carvedilol deteriorates insulin-stimulated endothelial function in patients with type 2 diabetes – a randomized study. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:21.
29. Badve SV, Roberts MA, Hawley CM, et al. Effects of beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(11):1152-61.
30. Dargie H, Colucci WS, Ford I, et al. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001;357(9266):1385-90.
31. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106(17):2194-9.
32. Wali RK, Iyengar M, Beck GJ, et al. Efficacy and safety of carvedilol in treatment of heart failure with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized trials. *Circ Heart Fail* 2011;4(1):18-26.
33. Messerli FH, Bell DS, Fonseca V, et al. GEMINI Investigators. Body weight changes with beta-blocker use: results from GEMINI. *Am J Med* 2007;120(7):610-15.
34. Sharp RP, Sirajuddin R, Sharief IM. Impact of carvedilol on the serum lipid profile. *Ann Pharmacother* 2008;42(4):564-71.
35. Giugliano D, Acampora R, Marfella R, et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126(12):955-9.
36. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Carvedilol or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362(9377):7-13.
37. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(18):2227-36.
38. Krum H, Hill J, Fruhwald F, et al. Tolerability of beta-blockers in elderly patients with chronic heart failure: the COLA II study. *Eur J Heart Fail* 2006;8(3):302-7.

TÁRSASÁGI HÍREK

In memoriam prof. dr. Czuriga István

A Magyar Hypertonia Társaság is tisztelettel adózik és megemlékezik Czuriga István kardiológusprofesszoráról, mert érdeklődési köre messze a kardiológián túlmutatott és a rizikófaktorokkal, a metabolikus szindrómával és a hipertóniával is mélyrehatóan foglalkozott.



Orvosi diplomáját 1975-ben, a Debreceni Orvosegyetemen szerezte summa cum laude minősítéssel. Az egyetem elvégzése után a Debreceni Egyetem Tüdőgyógyászati Klinikájára került mint tudományos ösztöndíjas gyakoronok, majd később egyetemi tanársegéd, adjunktus és docens lett a 2000-ben megalakult Kardiológiai és Szívsebészeti Klinikán, amely időközben átalakult,

Szív- és Tüdőgyógyászati, illetve Kardiológiai Klinika lett. Itt dolgozott 40 éven keresztül. A Debreceni Egyetemen és a Pécsi Tudományegyetemen címzetes professzori kinevezést kapott. Tüdőgyógyász, kardiológus és kardiológiai rehabilitációs szakorvos volt, valamint hipertonológus és lipidológus képesítéssel is rendelkezett. PhD-értekezését a β -blokkolók klinikai alkalmazásáról írta.

2000-ben az Európai Kardiológus Társaság „European cardiologist”, 2000-ben a Magyar Hypertonia Társaság „a hypertoniagondozás minősített orvosa”, 2002-ben az Európai Hypertonia Társaság „European hypertension specialist” diplomáját kapta meg. Számos hazai és külföldi tudományos szervezet (MKT, MHT, ESC, AHA) tagja, illetve vezetőségi, elnökségi tagja (MKT-alelnök, MHT-vezetőségi tag, MHT akkreditált centrumvezető, ESC fellow) volt. Több szakmai folyóirat (*Orvosi Hetilap*, *Cardiologia Hungarica*, *Háziorvos Továbbképző Szemle*, *Kardiovaszkuláris Prevenció és Rehabilitáció*) szerkesztőbizottsági tagjaként is dolgozott. Publikációs tevékenységét számos önálló könyv és könyvfejezet megírása, lektorálása és szerkesztése, valamint több mint 200 hazai és külföldi közlemény publikálása fémjelzi, amelyek közül többet Medicina-nívódíjjal, illetve Markusovszky-díjjal jutalmaztak. Igen sok kiadvány jellemzi oktatási aktivitását: *Klinikai irányelvek kézikönyve*, *Kardiológia alapok és irányelvek* monográfia, különböző kardiológiai prevencióval és rehabilitációval foglalkozó kézikönyv, amelyek elsősorban a fiatal szakorvosoknak nyújtott hasznos tanácsokat.

Nagy siker volt a három kiadást megért Koszorúér-betegségek című könyve



Kiemelten fontosnak tartotta a szakmai kongresszusokat, szinte nem is volt olyan kardiológiai, hypertóniával, atherosclerosissal foglalkozó rendezvény az utóbbi három évtizedben a világ minden táján, ahol ne lett volna jelen. Magas színvonalú előadásokat, tartalmas hozzászólásokat hallottunk tőle.

Számos alkalommal vett részt a Debreceni Hypertonia Napok rendezvénysorozatán.



Személyes kapcsolatunk nagyon szoros volt, annál is inkább, mert mindegyikünk kiemelt érdeklődést tanúsított a gyógyszeres kezelés legújabb eredményei, a cardiovascularis rizikófaktorok és a metabolikus szindróma iránt. Ez utóbbihoz tartoznak közös cikkeink, illetve az általa szerkesztett könyvben felkérésére írt fejezeteink:

Kékes E, Czuriga I. Metabolikus szindróma. Klinikum, diagnózis, patomechanizmus. LAM 2004;14:613.

Farsang Cs. A primer hypertonia klinikuma.

Életvidám, mindig mosolygós, az életet élvező, optimista beállítottságú ember volt. Rengeteg barátja volt itthon



Atherosclerosis-világkongresszus, Montreal. Séta a szünetben

és külföldön. Mindnyájan csak úgy említettük őt, hogy „a Czuriga”, ezzel is kifejezve mély, közvetlen kapcsolatunkat. További két képpel is megemlékezünk Pistáról. Az egyik a montreali atherosclerosis-kongresszuson készült, ahol a kongresszus szünetében sétáltunk Romics és Csanádi professzorokkal együtt.

A másik az Amerikai Kardiológus Társaság Kongresszusa, több mint 40 000 résztvevővel, ahol odaérve, hirtelen



Chicago. AHA-kongresszus. Pihenés egy óvárosi steak house-ban

nem is tudtuk, hogy a 190 szekció közül mit hallgassunk. Itt Pista jókedvét és vérbeli gourmand tulajdonságát ismételten megismerhettük.

Czuriga István rövid ideig tartó, súlyos betegség után, 70. életévében, váratlanul távozott közülünk 2018. február 25-én.

Büszkék vagyunk, hogy barátai lehettünk. Emlékét megőrizzük.

Kékes Ede, Farsang Csaba, Kiss István

Pályázati felhívás a Magyar Hypertonia Társaság tagjaihoz

A Magyar Hypertonia Társaság (MHT) tudományos publikációs díjra hirdet pályázatot.

A tudományos díj neve:

„Az Év Legkiemelkedőbb Hypertonia Tárgyú Magyar Nyelvű Tudományos Közleménye díj”

Pályázati feltételek:

1. A pályázó a közlemény első vagy utolsó szerzője.
2. A tudományos közlemény elsődlegesen hypertonia tárgyú.
3. A tudományos közlemény első elektronikus vagy papíralapú megjelenésének időpontja: **2017. január 1.–2017. december 31.**
4. A pályázó magyarországi munkahelye szerepeljen a cikkben a pályázó nevéhez kötve.
5. Legalább egyéves társasági tagság, rendezett díjfizetéssel.
6. Egy pályázó csak egy publikációval pályázhat.

A pályázatok beküldési határideje: **2018. május 31.**

A díj odaítéléséről, a Magyar Hypertonia Társaság Tudományos Bizottságának javaslatát figyelembe véve, a társaság vezetősége dönt. A díj átadására a Magyar Hypertonia Társaság éves őszi kongresszusán kerül sor. A díj az erkölcsi és tudományos elismerésen túl 100 000 forint elismeréssel jár.

A pályázat, mellékletében a publikációval, a következő címre nyújtható be:

Dr. Studinger Péter, a Magyar Hypertonia Társaság Tudományos Bizottság titkára: peterstudinger@gmail.com, cc: akos.koller@gmail.com.

2018. február 15.

Prof. dr. Koller Ákos,
az MHT Tudományos Bizottság elnöke

Dr. Studinger Péter,
az MHT Tudományos Bizottság titkára

Akkreditált továbbképzés

Tisztelt Olvasó!

A teszt megoldásával 10 akkreditációs pontot lehet szerezni. A válaszok beküldése elektronikus formában (e-mail: hypnet18@gmail.com) történhet, a regisztrációhoz szükséges adatok megadásával (név, munkahely, orvosi pecsétszám).

A megküldött e-mailben, a regisztrációs adatokat követően, a 18HNAT jelzést, a kérdésszámot és a helyes megoldás betűjelét kell feltüntetni.

Elfogadási időszak: május 2. – június 30.

Kékes Ede: Új rizikókalkulátor a 2-es típusú diabetes felderítésére

1. A FINDRISK kalkulátorban a BMI >30 kg/m² hány pontot jelent?
 - a) 1.
 - b) 2.
 - c) 3.
 - d) 4.
 - e) 5.
2. A FINDRISK kalkulátor szerint összesen hány pont jelenti, hogy a diabetes kialakulásának kockázata mérsékelten fokozott az elkövetkezendő 10 évben?
 - a) 5–7 pont.
 - b) 8–11 pont.
 - c) 12–14 pont.
 - d) 15–20 pont.
 - e) 20–22 pont.
3. Az új, 2017-es QDScore-ban a saját előzménynél melyik cardiovascularis betegség nem szerepel a kérdésnél?
 - a) Stroke.
 - b) TIA (átmeneti agyi ischaemiás attack).
 - c) AMI (akut infarktus).
 - d) PAD (perifériás érbetegség).
 - e) Angina.

Vályi Péter: Alkohol és egészség

4. Az Egészségügyi Világszervezet szerint mennyi a naponta elfogyasztható alkoholmennyiség?
 - a) Az alkoholfogyasztás minden mértékben ártalmas.
 - b) Az az alkoholmennyiség, ami még nem okoz koordinációs zavart.
 - c) 20 gramm tiszta alkoholnak megfelelő italmennyiség, feltéve, hogy hetente két alkoholmentes nap van.
 - d) A gépjárművezetőknek naponta legfeljebb 20 gramm tiszta alkoholnak megfelelő italmennyiség, a gépjárművet nem vezetők számára naponta 30 gramm tiszta alkoholnak megfelelő italmennyiség.
 - e) Nőknek naponta 20 gramm, férfiaknak naponta 40 gramm alkohol a megengedett italmennyiség.
5. Mit jelent a kis és a mérsékelt fokú alkoholfogyasztás?
 - a) Kis mennyiségű alkoholfogyasztásról naponta legfeljebb egy ital, mérsékelt alkoholfogyasztásról nők esetében naponta legfeljebb két ital, férfiak esetében naponta legfeljebb három ital esetében beszélünk.
 - b) Kis mennyiségű alkoholfogyasztásról hetente legfeljebb hét ital, mérsékelt alkoholfogyasztásról nők ese-

tében hetente legfeljebb 14 ital, férfiak esetében hetente legfeljebb 28 ital esetében beszélünk.

- c) Kis mennyiségű alkoholfogyasztásról nőkben naponta legfeljebb egy-két ital, férfiakban naponta legfeljebb kettő-négy ital, mérsékelt alkoholfogyasztásról nők esetében naponta legfeljebb két-három ital, férfiak esetében naponta legfeljebb három-öt ital esetében beszélünk.
 - d) Kis mennyiségű alkoholfogyasztásról hetente legfeljebb három ital, mérsékelt alkoholfogyasztásról nők esetében heti legfeljebb hét ital, férfiak esetében legfeljebb 14 ital esetében beszélünk.
 - e) A kismértékű alkoholfogyasztás a havonta legfeljebb egy-két ital, a mérsékelt fokú alkoholfogyasztás nőkben a havonta legfeljebb hét ital, férfiakban havonta legfeljebb 14 ital fogyasztását jelenti.
6. Válassza ki a helyes választ!
- a) A kis vagy mérsékelt fokú alkoholfogyasztás szignifikáns mértékben csökkenti a teljes halálozást: nőkben az optimális hatás naponta fél-egy, férfiakban naponta egy-két ital fogyasztása esetén észlelhető.
 - b) A kis vagy mérsékelt fokú alkoholfogyasztás szignifikáns mértékben csökkenti a teljes halálozást: nőkben az optimális hatás naponta egy-két, férfiakban naponta kettő-négy ital fogyasztása esetén észlelhető.
 - c) Még a minimális alkoholmennyiség is növeli a teljes halálozást.
 - d) Magas vérnyomás esetén teljes alkoholabsztinencia javasolható.
 - e) Az alkoholfogyasztás növeli a diabetes mellitus, a coronariabetegség gyakoriságát, de csökkentheti a szélütés és a perifériás verőérbetegség gyakoriságát.

Páll Dénes, Maroda László, Zrínyi Miklós: A β -blokkolók helye a hypertonia kezelésében, különös tekintettel a carvedilolra

7. Hányadik generációs β -blokkoló a carvedilol?
 - a) Első generációs.
 - b) Második generációs.
 - c) Harmadik generációs.
 - d) Első és második generációs.
 - e) Nincs besorolás a β -blokkolóknál.
8. Hogyan befolyásolja a carvedilol az anyagcserét?
 - a) A szénhidrát-anyagcserét rontja, a lipidanyagcserét javítja.
 - b) A szénhidrát-anyagcserét javítja, a lipidanyagcserét rontja.
 - c) Érdemben nem befolyásolja egyiket sem.
 - d) A szénhidrát-anyagcserét javítja, a lipidanyagcserét javítja.
 - e) A szénhidrát- és lipidanyagcserét rontja.
9. Mi a carvedilol hemodinamikai hatása?
 - a) A perctérfogatot csökkenti, a perifériás vascularis rezisztenciát növeli.
 - b) A perctérfogatot jelentősen nem befolyásolja, a perifériás érellenállást csökkenti.
 - c) A perctérfogatot növeli, a perifériás vascularis rezisztenciát nem befolyásolja.
 - d) A perctérfogatot növeli, a perifériás vascularis rezisztenciát növeli.
 - e) A perctérfogatot és a perifériás rezisztenciát egyaránt csökkenti.